# Titres

et

# Travaux Scientifiques

du

Dr Serge DOUBROW

1930

✢



# Exposé

des

# Titres et Travaux Scientifiques

du

**D[r] Serge DOUBROW**

1930



*Mes études médicales commencées à Moscou, ont été interrompues par la guerre : un devoir plus pressant m'appelait.*

*J'ai dû, depuis, trouver en France une seconde patrie.*

*A mon arrivée à Lyon, j'ai eu la bonne fortune d'avoir pour Maîtres, à la Faculté, M. le Professeur Policard, à l'Hôpital, MM. Bonnamour, Garin et Roubier.*

*Plus tard, j'ai eu l'honneur d'avoir été l'élève de M. E. Rist.*

*Dans les travaux qu'il m'a été donné de poursuivre, j'ai toujours cherché à mettre au service de la Clinique ce précieux auxiliaire qu'est le Laboratoire.*

*Dans l'ordre de la technique, je me suis efforcé de simplifier certaines méthodes de microscopie clinique.*

*Dans l'ordre de la recherche clinique, ma constante préoccupation a été la confrontation de l'évolution de la maladie avec les altérations tissulaires, histo-physiologiques ou histo-chimiques, révélées par les procédés de laboratoire.*

*Pour mener à bien leur tâche, la clinique et le laboratoire se doivent non seulement un mutuel appui, mais encore un contrôle réciproque, qui est le moyen le plus sûr pour ne pas s'égarer dans la voie des hypothèses, et de les abandonner, comme l'exigeait Laënnec, dès qu'un fait positif leur résiste.*

# TITRES ET FONCTIONS

## Titres Universitaires.

Bachelier de l'Enseignement Secondaire (Lyon, 1925-26).
Docteur en Médecine (dipl. Univ. 1924, dipl. d'Etat 1929).
Moniteur des Travaux Pratiques d'Histologie, 1924-1929.
Préparateur à l'Ecole des Hautes Etudes, 1929.
Diplômé d'Hygiène (Lyon, 1924).

## Enseignement.

Conférences aux Travaux Pratiques d'Histologie, 1924-1927.
Conférences de microscopie clinique (Service du Dr BONNAMOUR, 1924-1927.

## Fonctions Hospitalières.

Chef de Laboratoire (Service du Dr BONNAMOUR), 1923-1927.
Assistant du Service des voies respiratoires (Service du Dr GARIN, 1928-1929).

Suppléance de Chef de Service (Service du Dr Garin, août-septembre 1928, janvier 1929, septembre 1929, janvier 1930.

Assistant du Dr Roubier (Hôtel Dieu), 1929-1930.

## Titres divers.

Membre de l'Association des Anatomistes, 1929.

Membre correspondant de la Société Anatomique de Paris, 1929.

Membre de la Société de Biologie de Lyon, 1930.

# Travaux Scientifiques

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

### 1923

1. **Les phénomènes cytologiques de sécrétion dans la maladie kystique du sein ; leur comparaison avec les phénomènes de la sécrétion lactée normale.** *C. R. Soc. Biologie*, t. 89, p. 1048.

2. **Méthodes de recherches des fibres élastiques dans les crachats** (en collaboration avec MM. S. Bonnamour et P. Sautereau). *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 1298.

### 1924

3. **Recherches histochimiques sur la teneur en cendres des cancers** (en collaboration avec M. A. Policard). *Annales d'Anat. pathol.*, t. I, pp. 163-171.

4. **Sur l'origine et l'évolution des cellules lipophages dans la maladie kystique du sein.** *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, p. 225.

5. **Etude cytologique des dégénérescences néoplasiques dans la maladie kystique du sein.** (Documents concernant les rapports nucléo-cytoplasmiques.) *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, p. 1248.

6. **De l'importance de la recherche des fibres élastiques dans les crachats des tuberculeux** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Sautereau). *C. R. Soc. Biol.*, t. 90, p. 232.

7. **Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux des tumeurs du sein.** *Thèse de médecine ;* Bosc et Riou, édit. Lyon, 1924, 75 pages ; 11 figures.

## 1925

8. **Rapports entre les tumeurs mammaires et les phases sécrétoires de la glande normale.** *Bull. d'Histologie*, t. II, p. 51, 1925 ; 14 pages, 7 figures.

9. **Etude anatomo-pathologique de deux poumons comprimés par le pneumothorax artificiel** (en collaboration avec M. Bonnamour). *Lyon médical*, 1925, pp. 376-382.

10. **Note sur les cellules interstitielles de la mamelle.** *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du Cancer*, t. XIV, p. 376.

## 1926

11. **Pyopneumothorax d'origine syphilitique** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Brochier). *Lyon méd.* 1926, .t 137 ; p. 340.

12. **A propos de quelques travaux récents sur l'Amyloïde.** *Bull. d'Hist.* t. III, pp. 107-123, 1926.

13. **Pneumopathie à type d'alvéolite syphilitique massive, ayant simulé au point de vue radiologique et clinique une dilatation des bronches** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Bouysset). *Lyon méd.*, 17 octobre 1926, p. 461.

14. **Du rôle de la syphilis dans la pathogénie du rein polykystique** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Bouysset). *Lyon méd.*, 17 octobre 1926, p. 464.

15. **Syphilis et rein polykystique** (en collaboration avec MM. Favre, Bonnamour et Bouysset). *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 471.

16. **De la pachypleurite cancéreuse massive** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Beaupère). *Lyon méd.*, 19 décembre 1926, p. 721.

17. **Syphilis et cancer du poumon avec métastases rénale et vertébrale** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Bouysset). *Lyon méd.*, 19 décembre 1926, p. 724.

## 1927

18. **Sur le comportement des métastases pleurales des paragangliomes** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Montègue). *Annales d'Anat. path.*, t. IV, pp. 141-146, 5 figures.

19. **Syphilis et rein polykystique** (Nouvelle observation) (en collaboration avec MM. Bonnamour et Naussac). *Lyon méd.*, 9 octobre 1927, p. 368.

20. **Sur un cas d'atrophie congénitale du rein** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Naussac). *Lyon méd.*, 17 juillet 1927, p. 45.

## 1928

21. **Les méthodes d'enrichissement appliquées à la recherche des œufs des parasites dans les matières fécales. Notre modification de la méthode de Telemann** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *Lyon méd.*, 25 mars 1928, p. 241.

21. **Quelques particularités dans l'évolution de l'Ankylostomose (110 observations)** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *C. R. Soc. Biol.*, t. 98, p. 44.

23. **Un cas de cancer du poumon d'origine bronchique** (en collaboration avec MM. Bonnamour et Delore). *Lyon méd.*, 25 mars 1928, p. 363.

24. **Larves vivantes l'ankylostomes trouvées dans le fond d'une mine infestée** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *Lyon méd.*, 3 juin 1928, p. 633.

25. **Sur la possibilité de développement des larves dans l'utérus de la femelle morte d'ankylostome. Conséquences thérapeutiques et prophylactiques** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *Lyon méd.*, 3 juin 1928, p. 634.

24. **Application de la technique histochimique de la microincinération à l'étude des pigments anthracosiques pulmonaires** (en collaboration avec M. Policard et Mme Pillet). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 985.

27. **Etude par microincinération des ganglions trachéobronchiques anthracosiques** (en collaboration avec M. Policard et Mme Pillet). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 823.

28. **De la viviparité postvitale chez l'Ankylostome** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, p. 79.

29. **La résistance globulaire dans l'ankylostomose** (en collaboratiou avec MM. Garin et Mounier). *C. R. Soc. de Biol.*, t. 98, p. 1337.

30. **Recherches sur le sang dans l'ankylostomose** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *Lyon méd.*, 9 décembre 1928, p. 682

## 1929

31. **Application de la méthode de microincinération à l'étude de la teneur en cendres minérales des poumons tuberculeux ; premiers résultats** (en collaboration avec M. R. Froment et Mme Pillet). *C. R. Soc. Biol.*, t. 100, p. 668.

32. **Recherches histochimiques sur l'anthracose pulmonaire** (en collaboration avec M. Policard et Mme Pillet). *C. R. Ac. des Sciences*, 14 janvier 1929, p. 278.

33. **Recherches histochimiques sur l'anthracose pulmonaire des mineurs** (en collaboration avec M. Policard et Mme Pillet). *C. R. Soc. Biol.*, t. 101, p. 400.

34. **Un procédé rapide de coloration des bacilles de Koch dans les coupes histologiques.** *Bull. d'Histologie*, 1929, p. 142.

35. **Sur les mécanismes qui interviennent dans la fixation des poussières minérales par le poumon** (en collaboration avec M. Policard). *Presse médicale*, 13 mars 1929, p. 337.

36. **Rôle des substances fondamentales conjonctives dans l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses pulmonaires** (en collaboration avec M. R. Froment). *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 mars 1929, p. 405.

37. **Les réactions de la substance fondamentale conjonctive dans la tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec M. R. Froment). *Annales d'Anat. path.*, 1929, p. 325.

38. **Sur l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses dans les poumons soumis à l'action prolongée du pneumothorax artificiel** (en collaboration avec M. Roubier). *Lyon méd.*, 3 février 1929, p. 121.

39. **Sur certaines réactions histophysiologiques de la trame conjonctive du poumon.** *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, 1929, p. 208.

40. **Sur quelques réactions des granulations de l'épithélium intestinal de l'Ankylostome** (en collaboration avec M. J. Rousset). *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, 1929, p. 211.

41. **Etude histochimique de l'anthracose pulmonaire. Déductions pathogéniques** (en collaboration avec M. Policard). *Presse méd.*, 10 juillet 1929, p. 905.

42. **Doit-on considérer la silicose comme une maladie professionnelle ?** (en collaboration avec M. E. Rist). *La Médecine du Travail*, 1 octobre 1929, pp. 51-53.

43. **Sur le mécanisme de la silicose pulmonaire. Influence sur les cellules cultivées in vitro des poussières siliceuses provenant du travail au rocher dans les mines de houille** (en collaboration avec M. Policard et Mlle Boucharlat). *C. R. Ac. des Sciences*, t. 189, p. 593.

44. **A propos du mécanisme de la silicose pulmonaire. Action sur les cellules cultivées in vitro des poussières siliceuses provenant du travail au rocher dans les mines de houille** (en collaboration avec M. Policard et Mlle Boucharlat). *Bull. d'Histologie*, 1929, p. 371.

45. **Recherches histochimiques sur l'anthracose pulmonaire** (en collaboration avec M. Policard) *La Médecine du Travail*, 1 octobre 1929, pp. 58-60.

46. **Sur un procédé de technique histologique concernant la coupe en série des petits nématodes** (en collaboration avec M. J. Rousset). *Bull. d'Histologie*, 1929, p. 416.

47. **Sur la signification pathologique probable des muscles lisses aberrants dans le poumon** (en collaboration avec MM. Roubier et Treppoz). *Société antaomique de Paris*, séance du 6 juin 1929. *Ann. d'Anat. path.*, t. VI, p. 698.

48. **Etude histo-pathologique du mode d'action du pneumothorax artificiel dans la tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec M. Roubier). *Revue de la Tuberculose*, 1929, pp. 463-487.

49. **Recherches histo-chimiques sur l'anthracose pulmonaire ; déductions pathogéniques** (en collaboration avec M. Policard). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 23 avril 1929.

50. **Sur l'absence habituelle de dépôt anthracosique dans les poumons des animaux qui vivent dans les mines** (en collaboration avec M. Policard). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 23 avril 1929.

51. **Les facteurs locaux dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec M. R. Froment). *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, séance du 9 juillet 1929.

## 1930

52. **Deux ans de lutte contre l'ankylostomose des mineurs dans le bassin de St-Etienne** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *La Médecine du Travail*, 1930, n° 2, p. 41.

53. **L'anémie ankylostomiasique, maladie professionnelle** (en collaboration avec MM. Garin et Mounier). *La Médecine du Travail*, 1930 (sous presse).

54. **Diagnostic et Traitement de l'anémie ankylostomiasique.** *Pratique médicale française*, 1930, p. 117.

55. **Etude cytologique du contenu gastro-intestinal de l'ankylostome** (en collaboration avec M. J. Rousset). *C. R. Soc. Biol.*, t. 103, p. 786.

56. **Les facteurs locaux dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire; rôle des substances fondamentales conjonctives** (en collaboration avec M. R. Froment). *Journ. de méd. de Lyon* (sous presse).

# Collaboration à des Thèses.

I. MONTÈGUE. — **Contribution à l'étude des cancers de la plèvre. La pachypleurite cancéreuse massive.** Lyon, 1926.

II. LIPSKY. — **Une famille de dégénérés hérédo-alcooliques dans l'œuvre de Dostoïevsky. « Les frères Karamasoff ».** Lyon, 1927.

III. HUGUIER. **Contribution à l'étude des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux. Les endocardites infectieuses dans la tuberculose pulmonaire.** Lyon, 1927.

IV. PILOT. — **Le cancer primitif du poumon. Etat actuel de la question.** Lyon, 1927.

V. MAURE. — **Le traitement de l'ankylostomose.** Lyon, 1928.

VI. KOPTCHECKTCHI. — **Les caractéristiques hématologiques de l'anémie ankylostomiasique.** Lyon, 1929.

VII. GUYON. — **Constatations anatomo-pathologiques chez les tuberculeux pulmonaires traités par le pneumothorax artificiel.** Lyon, 1929.

# EXPOSÉ ANALYTIQUE

Nous ne ferons entrer dans cet exposé que les travaux qui ont plus particulièrement retenu notre activité. Il comprendra deux chapitres :

**I. Travaux de biologie et de pathologie générale et expérimentale.**

**II. Travaux cliniques.**

Le premier chapitre sera divisé en quatre paragraphes qui contiennent : 1) Les recherches sur les tumeurs ; 2) Les recherches sur les substances fondamentales conjonctives ; 3) Les recherches sur la biologie de l'ankylostome, et 4) Les recherches expérimentales relatives à la culture des tissus.

Le second chapitre contiendra deux paragraphes : le premier englobant différents travaux de médecine générale, le second consacré aux affections des voies respiratoires.

# I. Travaux de Biologie et de Pathologie générale et expérimentale.

## A) **Recherches sur les Tumeurs.**

Nos recherches ont plus particulièrement porté sur **les tumeurs du sein, des glandes surrénales** et sur **l'histo-chimie des cancers.**

### I. — **TUMEURS DU SEIN** (1, 4, 5, 7, 8, 10).

L'étude que nous avons entreprise avait pour but de **préciser les phénomènes de sécrétion** dans les tumeurs du sein ; de les **comparer avec la sécrétion normale** de cette glande, et de rechercher les rapports existant entre les caractères du **rythme sécrétoire et l'évolution clinique** des tumeurs mammaires.

#### PHENOMENES DE SECRETION

L'étude des phénomènes de sécrétion a été faite sur des pièces opératoires, fixées aussitôt après l'ablation, à l'aide des méthodes cytologiques fines.

Nous avons étudié le chondriome cellulaire, le contenu des kystes et les phénomènes de résorption, et établi les faits suivants :

L'activité du chondriome est différente suivant le type de la tumeur. Elle est à peu près nulle dans les adénomes et fibro-adénomes, elle est très accusée dans la maladie kystique et les épithéliomas du sein.

Les figures (1-8) montrent les caractères de l'activité mitochondriale et de sécrétion des graisses (fig. 9) dans les différents types des tumeurs

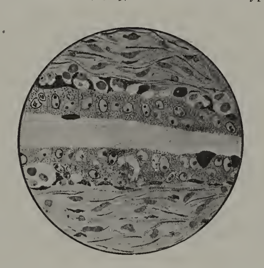


**Fig. 1. — Fibro-adénome intracanaliculaire du sein.**

La prolifération intéresse exclusivement les canaux galactophores. La polarité fonctionnelle se manifeste par la présence des mitochondries granuleuses dans la partie apicale et la localisation des chondriocontes dans la partie basale de la cellule. Mais les cellules ne montrent encore aucune activité secrétoire.

La morphologie et celle de la phase pubere de la période prégravidique d'Ancel et Bouin.

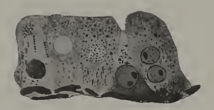


**Fig. 2. — Adénome acinien sécrétant du sein.**

Phase de croissance.

Premier stade de sécrétion morphologiquement analogue à celui de la phase de développement gravidique. Les mitochondries sont assez uniformément réparties dans le protoplasma cellulaire. Les chondriocontes et les plastes sont assez rares ; ces derniers se trouvent dans la partie apicale des cellules.

du sein. Nous avons montré que ces types se succédaient au cours de l'évolution du néoplasme et que la cancérisation de l'**adénome acinien**

**sécrétant,** dénomination que nous avons proposée pour la maladie kystique du sein, s'accompagnait de la disparition de la polarité fonctionnelle dans les cellules néoplasiques.



**Fig. 3. — Adénome acinien sécrétant.**

Phase de développement complet de l'épithélium sécrétant analogue à la phase glandulaire gravidique. Les plastes nombreux, dans la partie apicale, confluents par place sont prêts à l'expulsion, par « décapitation » des cellules sécrétantes.

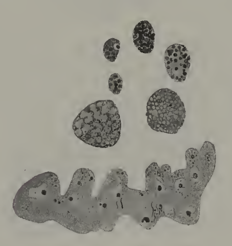


**Fig. 4. — Adénome acinien sécrétant.**

Phase de sécrétion accomplie analogue à la phase glandulaire gravidique. Les phénomènes morphologiques de la sécrétion sont les mêmes : le produit de sécrétion est rejeté hors de la cellule qui se « décapite ». Dans les cellules bordant le kyste, le cycle sécrétoire a la même allure que dans les acini sécrétants d'un sein en lactation.

D'autre part, **les phénomènes de résorption** du produit de sécrétion pathologique, dus aux éléments conjonctifs (cellules lipophages), caractérisent aussi l'adénome acinien sécrétant, cliniquement bénin. (Fig. 10 et 11).

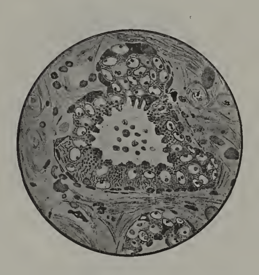


**Fig. 5. — Adénome acinien sécrétant en voie de dégénérescence néoplasique.**

La taille des cellules est beaucoup plus petite que dans un adénome acinien sécrétant bénin, mais la morpholcgie de la sécrétion est la même ; la polarité fonctionnelle persiste ; les plastes très nombreux et confluents transforment la partie apicale des cellules en une calotte noire

En haut, un boyau plein devenu néoplasique : le chondriome est très actif, mais la polarité fonctionnelle a disparu.

Enfin le rapport nucléo-cytoplasmique change brusquement au cours de la cancérisation au profit du noyau : il est en moyenne de 4,45 dans les cellules adénomateuses sécrétantes de taille normale, de 4,33 dans les cellules adénomateuses de petite taille, de 2,8, seulement, dans les cellules cancéreuses.



Fig. 6.

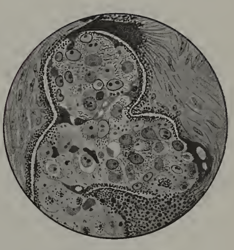




Fig. 7.



Fig. 8.

Les figures 6, 7 et 8 montrent les différents aspects revêtus par le chondriome dans les épithéliomas du sein. L'activité sécrétoire est très prononcée, mais les plastes encombrent les cellules cancéreuses et n'en sont pas expulsés. On ne trouve aucune trace de polarité fonctionnelle dans les cellules néoplasiques

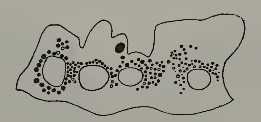


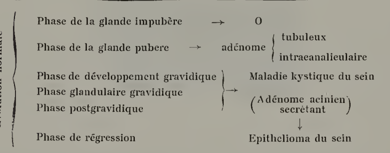
**Fig. 9. — Adénome acinien sécrétant.**

Sécrétion des graisses par les cellules adénomateuses.
Les gouttelettes de graisses occupent l'aire paranucléaire. Le noyau ne participe pas à cette sécrétion d'une façon active.

## LES RAPPORTS ENTRE LES CARACTERES SECRETOIRES DES TUMEURS MAMMAIRES ET LES PHASES SECRETOIRES DE LA GLANDE NORMALE

Se résument dans le schéma suivant :

Glande mammaire normale au repos



## RYTHME SECRETOIRE ET EVOLUTION CLINIQUE DES TUMEURS DU SEIN

Plus le rythme sécrétoire approche le rythme normal, plus la tumeur est bénigne. Les produits de sécrétion en état normal sont ou bien évacués (allaitement), ou bien résorbés **in situ** à l'aide des éléments conjonctifs.

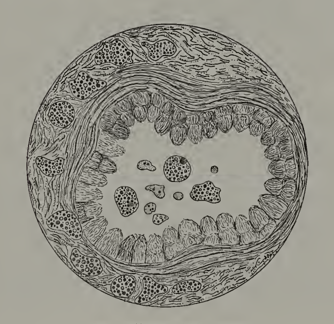


**Fig. 10. — Adénome acinien sécrétant.**

Cellules lipophages peri et intra-kystiques. Phénomènes de résorption. On en a la preuve par la présence des graisses biréfringentes dans les cellules intra-kystiques et non ailleurs.

**La caractéristique essentielle de la cancérisation est la disparition de l'évacuation des produits de sécrétion hors de la cellule et l'encombrement de la cellule par ses propres produits d'élaboration extériorisés en état physiologique.**

Les conclusions de nos recherches peuvent être ainsi résumées.

*L'épithélium des tumeurs mammaires présente différents stades d'activité sécrétoire comparables à ceux que l'on observe au cours du fonctionnement de la glande mammaire normale.*

*La cellule néoplasique de l'épithélioma du sein a pour origine la cellule adénomateuse sécrétante.*



**Fig. 11. — Adénome acinien sécrétant.**
Effraction de la paroi kystique par les cellules lipophages.

*La cancérisation de la cellule adénomateuse sécrétante se traduit par la disparition de sa polarité fonctionnelle ; par la désorientation et les modifications morphologiques du chondriome ; par un changement brusque du rapport nucléo-cytoplasmique au profit du noyau, phénomène qui précède les altérations nucléaires plus profondes microscopiquement appréciables.*

*Le produit de sécrétion est déversé dans une cavité kystique. Tant que celle-ci persiste, la résorption se fait sur place par des éléments conjonctifs (cellules lipophages). Quand la cavité n'existe plus et que le kyste est devenu un boyau néoplasique plein, le produit de sécrétion reste intracellulaire et la réaction conjonctive se traduit par une sclérose périphérique plus ou moins accentuée.*

*Le rôle du tissu conjonctif dans les tumeurs du sein est donc éminemment actif ; il a son prototype dans la phase de régression de la glande mammaire après son fonctionnement normal.*

## 2. — TUMEURS DES GLANDES SURRENALES (18, I).

Nous avons étudié au point de vue histo-pathologique le comportement des métastases pleurales des paragangliomes.

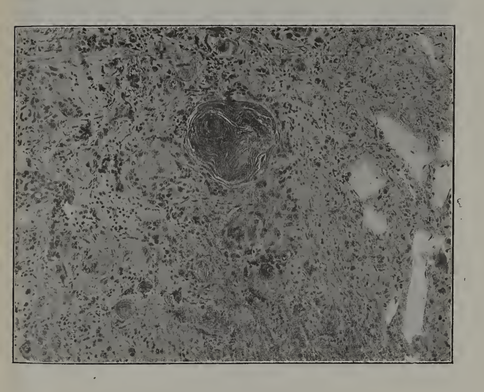


Fig. 12.

Paragangliome surrénalien. Le stroma est bien individualisé et richement vascularisé. Remarquer la présence des globes cornés.

On sait que, dans les métastases ganglionnaires et médiastinales, ces tumeurs conservent la structure histologique du noyau primitif. Il n'en est pas de même dans les métastases pleurales.

Dans le cas que nous avons étudié, la tumeur primitive présentait les caractères habituels des paragangliomes : stroma bien développé, richement vascularisé (Fig. 12). Les cellules néoplasiques contenaient de



**Fig. 13.**
Paragangliome surrénalien.
Nombreux grains sidérophiles dans la tumeur primitive.

nombreuses granulations à réaction sidérophile (Fig. 13). Ces éléments évoluaient vers un autre type moins différencié à protoplasma filamenteux.

Au niveau de la tumeur pleurale, seuls ces derniers se retrouvaient d'une façon constante (fig. 14); par ailleurs, la tumeur devint très aty-

pique et ses éléments de plus en plus indifférenciés. Le stroma fut entièrement dépourvu de vaisseaux (fig. 15).

Nous avons cherché à préciser les causes physiologiques de ce comportement particulier du néoplasme. Il nous a semblé qu'il était lié à un



Fig. 14.
Métastase pleurale de paragangliome.
Dédifférenciation des éléments néoplasiques.

défaut de vascularisation. En effet, lorsqu'on fait pousser les explants tissulaires in vitro, sur un milieu de culture, c'est-à-dire en dehors de toute influence vasculaire, on voit le tissu explanté perdre certains caractères morphologiques en rapport avec son activité fonctionnelle.

Nous avons pu voir aussi que ces caractères morphologiques une fois perdus ne reparaissent pas quand une nouvelle métastase se forme dans un tissu vascularisé (dans le poumon, dans le cas particulier). Fig. 16.

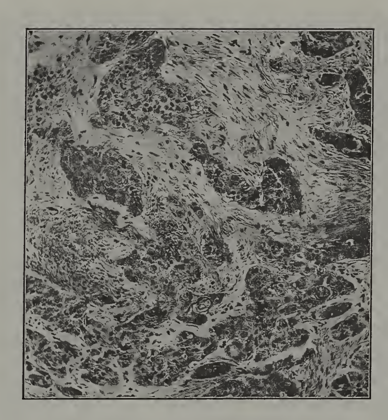


**Fig. 15.**
Métastase pleurale du paragangliome.
Stroma entièrement dépourvu de vaisseaux.

Au point de vue de la biologie générale des tumeurs ce cas est intéressant car il montre l'**influence des interactions tissulaires** sur la morphologie des métastases néoplasiques dont le diagnostic histopathologique d'une tumeur doit tenir compte dans certains cas.

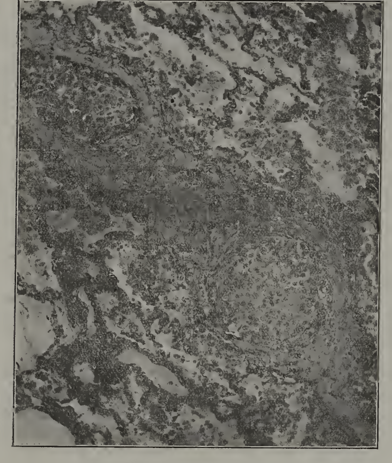


**Fig. 16.**
Métastase secondaire dans le poumon.
Les éléments cellulaires restent indifférenciés.

## 3. — HISTOCHIMIE DES CANCERS (3).

Avec M. le Professeur Policard, nous avons cherché à étudier le **métabolisme minéral des cancers** en leur appliquant la méthode de micro-incinération.

Dix-neuf tumeurs ont été examinées à l'aide de cette technique. Bien entendu, les préparations traitées par les procédés histologiques usuels ont servi de témoins.

Les dix-neuf pièces étudiées se répartissent de la façon suivante : 8 épithéliomas du sein, 4 tumeurs bénignes du sein (une glande mammaire normale au repos a été incinérée pour servir de terme de comparaison), 3 cancers épithéliaux du tube digestif, 1 tumeur à myéloplaxes et 2 tumeurs conjonctives de type fibreux.

Les caractères suivants ont été étudiés :

1) **La quantité des cendres.**
2) **Leur couleur.**
3) **Leur homogénéité.**
4) **La vitesse d'incinération.**
5) **La rétraction due au chauffage.**

Le tissu épithéliomateux est généralement pauvre en cendres. Celles-ci sont d'autant moins denses que les caractères sécrétoires du parenchyme néoplasique sont moins accentués. Dans les portions sécrétantes du sein normal par exemple ou dans l'adénome acinien sécrétant, les cendres sont plus denses et plus abondantes.

Dans les parties nécrosées, enfin, on trouve un dépôt minéral important.

Les cendres riches en Ca et Mg sont d'un blanc éclatant. Elles sont crayeuses, homogènes. Ailleurs, on trouve des cendres gris-terne, d'autres encore présentent un reflet bleuâtre ou jaunâtre. Enfin les cendres ferrugineuses se distinguent facilement par leur teinte rouillée et par leur éclat métallique.

La vitesse d'incinération est variable. Les tissus du type lymphoïde sont particulièrement difficiles à incinérer: ils laissent des goudrons noirs dont l'incinération totale n'est souvent obtenue qu'au bout de 30-40 minutes. Le tissu nécrosé s'incinère très facilement.

La rétraction du tissu conjonctif dépend de sa richesse en collagène. Cette substance est particulièrement rétractile. Le tissu mucoïde ne se rétracte pas ; il est très pauvre en cendre.

Les cendres calciques sont l'apanage des tumeurs fibreuses, souvent bénignes. On a voulu attribuer au Ca et au Mg un rôle important dans l'évolution clinique des tumeurs (Beebe, Frisble et Clowes, Cattley, et

plus récemment Delbet) ; on peut se demander si leur bénignité apparente n'est pas simplement en rapport avec une stroma-réaction fibreuse plus intense : les éléments épithéliaux des différentes tumeurs nous ont toujours donné des cendres pauvres en Ca et Mg. Cette notion permettra peut-être un jour une révision plus précise des résultats chimiques globaux.

## B) Recherches sur les substances fondamentales conjonctives.

Nous avons plus particulièrement étudié l'histogénèse des fibrilles collagènes et la substance amyloïde.

### 1. — HISTOGENESE DU COLLAGENE (37, 39).

Dans le poumon humain, certains processus pathologiques, et notamment la tuberculose, réalisent des néoformations conjonctives d'une grande pureté.

Nous avons employé pour leur étude une technique personnelle de formolage **in situ** immédiatement après la mort qui nous a permis une analyse histo-pathologique rigoureuse des lésions.

Dans les lésions récentes, on trouve un réseau de fibrine soit intra-alvéolaire soit diffus. Le **métamorphisme collagène** de la fibrine se produit sans intervention des éléments cellulaires. Les faisceaux de ces deux substances sont intimément intriquées et le filament de fibrine se transforme insensiblement en un filament collagène. Nous avons ainsi confirmé les faits étudiés par Nageotte dans le tissu de bourgeonnement.

Le métamorphisme collagène de la fibrine est un processus irréversible.

La fibrine, ainsi que le collagène, peuvent subir une homogénéisation hyaline.

## 2. — ETUDE SUR L'AMYLOIDE (12).

Nous avons étudié :

1) **La constitution et la détection chimique de l'amyloïde.**
2) **L'origine et le mode de dépôt de l'amyloïde.**
3) **L'évolution des dépôts amyloïdes.**
4) **La production expérimentale de l'amyloïde.**

A la fin de cette étude nous avons formulé les conclusions suivantes.

L'amyloïde est un corps albuminoïde dont certains complexes se distinguent par des réactions de coloration particulières. Au point de vue chimique, elle est constituée par un ensemble de polypeptides à l'etat de « sol » colloïdal. Sous l'influence de certains substances, peut-être même du simple changement du potentiel électrique de la phase dispersante, ces polypeptides passent à l'état de « gel ». Ils entrent alors facilement en combinaison avec d'autres substances pour former un précipité cristallin insoluble.

Les éthéro-sulfates jouent un rôle important dans la modification de l'état colloïdal de l'amyloïde, mais ne participent pas d'une façon active à la formation du dépôt cristallin.

L'ossification de l'amyloïde se fait suivant le mode commun de ce processus. Dans certains cas particuliers, on a pu invoquer la présence d'un complexe albumino-calcaire comme agent humoral de ce processus. Cependant, ce complexe n'a pas pu être isolé sous forme d'un corps chimique défini.

Au point de vue expérimental, l'introduction parentérale de certains produits de dégradation de la caséine provoque, au bout d'un mois environ, chez la souris, un dépôt amyloïde dans la rate, le foie et les reins. Ce dépôt se fait toujours dans les espaces interlamellaires du tissu conjonctif ; il n'est jamais intracellulaire. On n'a pas pu, jusqu'à présent, provoquer une amylose expérimentale avec d'autres peptones non issues de la caséine.

## C) Recherches sur la biologie de l'ankylostome.

(25, 28, 40, 46, 49).

Ces recherches avaient pour but de préciser certains points de la morphologie du tube digestif du parasite en rapport avec son mode de nutrition, et de déterminer, d'autre part, si, exceptionnellement, et dans certaines conditions l'éclosion des œufs du parasite pouvait se faire dans le tube digestif de l'homme et donner lieu ainsi à une auto-infestation éventuelle : certains faits cliniques que nous avons observés nous ayant conduit à envisager la possibilité d'une pareille hypothèse.

### 1. — TUBE DIGESTIF ET NUTRITION DU PARASITE

La difficulté de cette étude consistait dans l'absence d'une technique histologique sûre et d'un bon rendement, permettant des coupes minces en série d'un ver muni d'une forte enveloppe chitineuse.

Notre technique personnelle consiste à fixer les vers dans le réactif de Schaudinn modifié par nous, et de les inclure à la paraffine après deshydratation par l'alcool éthylique faible et par l'alcool butylique. Les coupes de 4 μ sont facilement obtenues.

On peut trouver dans le revêtement épithélial du tube digestif de l'ankylostome des cellules allongées; leur noyau rejeté à la périphérie se présente sous forme d'une vésicule creuse ; sa chromatine est dispersée en grains isolés.

Le protoplasme contient de gros grains éosinophiles ; ils peuvent se vacuoliser partiellement et prendre l'aspect annulaire. Ils sont sidérophiles par la méthode de Regaud. La méthode de Fontana ne montre pas de granulations argentaffines vraies.

Ces constatations morphologiques montrent que l'épithélium intestinal de l'ankylostome contient des grains de ségrégation dus à un pro-

cessus d'élaboration active, comparable à celui de la sécrétion épithéliale en général, telle qu'on la constate chez les animaux supérieurs et notamment chez les vertébrés.

L'étude du contenu du tube digestif du ver nous a permis de constater la désagrégation des éléments figurés du sang humain dans l'intestin du parasite. La destruction des globules rouges est précoce ; les granulations éosinophiles des leucocytes résistent mieux aux ferments digestifs du nématode ; les noyaux des globules blancs sont les éléments les plus résistants. L'assimilation du sang dégluti se fait progressivement.

## 2. — VIVIPARITE POST-VITALE CHEZ L'ANKYLOSTOME

Au cours de nos recherches cliniques sur l'ankylostomose des mineurs, nous avons souvent constaté des larves rhabditiformes dans les selles fraîchement émises de malades traités.

Jusqu'à présent, une semblable trouvaille faisait faire le diagnostic d'anguillulose associée, car le dogme classique veut que l'éclosion des œufs d'Ankylostome ne puisse avoir lieu ailleurs que dans le milieu extérieur, en présence de l'oxygène de l'air. Seul Alessandrini avait fait remarquer qu'on pouvait observer, à l'intérieur des femelles mortes laissées dans l'eau salée, l'éclosion des œufs **in utero.** Nous nous sommes proposé de vérifier cette assertion en laissant 24-48 heures à l'étuve, dans un verre à pied rempli d'eau salée, des Ankylostomes femelles expulsées par le thymol. Nous avons pu réunir ainsi de nombreuses préparations où l'on voit des larves se développer à l'intérieur de ces Vers morts comme le montrent les figures (17 et 18). D'autre part, nous avons recueilli, chez un malade traité par le thymol, des selles fraîchement émises et fourmillant de larves rhabditiformes. Les ayant mises en coproculture, nous n'avons pas obtenu d'anguillules.

Il faut donc conclure que, dans certaines conditions, l'apparition des larves rhabditiformes d'Ankylostomes peut se faire à l'intérieur du tube digestif de l'hôte, et ceci sans doute aux dépens de femelles mortes qui deviennent pour ainsi dire vivipares **post mortem.**

Nous nous proposons de préciser par des expériences actuellement en cours, si ces larves peuvent devenir infestantes et donner lieu ainsi à un cycle interne d'évolution du parasite.



Fig. 17.



Fig. 18.
Détails de la précédente au fort grossissement.

## D Recherches sur l'influence des poussières siliceuses sur les cultures des tissus.

(43, 44).

Avec M. le Professeur Policard, nous avons cherché à déterminer l'action des particules siliceuses sur le tissu pulmonaire cultivé in vitro.

Nous avons utilisé des cultures de poumons d'embryon de poulet de deux semaines environ. Ces cultures donnaient des éléments de type épithélial assez rarement et surtout des éléments de type mésenchymateux (fibroblastes et macrophages). Elles étaient faites suivant la méthode de Borrel, ce qui permet d'avoir facilement, dans des conditions de milieu très comparables, un grand nombre de fragments de tissu pulmonaire en voie de culture. Au milieu, était mélangée une quantité variable d'une suspension de poussières dans du liquide de Tyrode. On observait les variations apportées par cette addition sur la marche générale de la culture. Après un certain temps, celle-ci était fixée, les cellules colorées et étudiées au point de vue histologique.

L'addition de poussières siliceuses ne modifie pas la poussée des cellules, au moins au début. Les cultures ayant reçu de 1 à 10 gouttes de suspension de poussières se développent avec la même vitesse et la même intensité que les cultures témoins. Cependant, à des doses plus fortes, 20 gouttes de suspension par centimètre cube de milieu, il y a ralentissement extrême et même arrêt complet de la culture. On n'observe pas de stimulation de la culture.

Les cellules de la culture qui ont phagocyté les particules sont exclusivement des macrophages. La phagocytose n'a lieu que vis-à-vis de poussières et spécialement vis-à-vis des particules granuleuses et sphériques. Les fines aiguilles et les formes plus ou moins cristallines sont absorbées plus rarement et en quantité moindre, semble-t-il. Par l'emploi du microscope minéralogique, ces faits sont faciles à constater.

Les particules siliceuses absorbées ne paraissent pas être tout à fait inertes ni inoffensives. Certaines cellules qui en renferment sont d'aspect tout à fait normal, mais d'autres offrent des signes certains d'altération

débutante, spécialement un état granuleux du cytoplasma, au niveau de la région qui renferme les poussières. En ces points, les cellules paraissent subir un début d'altération.

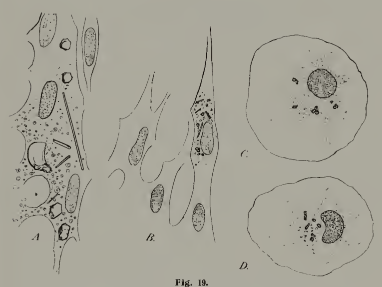



**Fig. 19.**

A. Groupements de cellules et début d'altération du cytoplasme après phagocytose de particules siliceuses.
B, C, D. Image de phagocytose.

On observe assez souvent des groupes de cellules, plus ou moins fusionnées par trois ou quatre, qui renferment des amas de particules sphériques ou cristallines. Le plus souvent ,le cytoplasma de ces groupes cellulaires offre un aspect granuleux, témoin de son altération (Fig. 19). La présence de tels groupements, qui ne constituent pas à proprement parler de véritables cellules géantes, montre bien, par les altérations qu'ils présentent dans leur cytoplasma, que les particules siliceuses ne sont pas sans action sur la matière vivante. Après trois ou quatre jours de culture, les altérations observées sont encore assez faibles, quoique certaines. Cela montre que l'action nocive de la silice est fort lente.

# II. Travaux Cliniques.

## A) **Médecine générale.**

Ce chapitre contiendra l'exposé des travaux relatifs à la pathologie des reins, du cœur et du sang, et du tube digestif. Un second chapitre sera consacré aux affections des voies respiratoires.

### 1. — MALADIES DES REINS (14, 19, 20)

Nous avons plus particulièrement étudié le rein polykystique et ses rapports avec la syphilis.

#### REIN POLYKYSTIQUE

Au point de vue clinique, nous avons rappelé les observations de Lejars, d'Epstein, de Parisot et Lucien, de Paviot et Favre, dans lesquelles les relations du rein polykystique avec d'autres lésions viscérales d'origine syphilitique semblent très étroites.

Dans la première de nos observations, la malade avait une pneumopathie syphilitique (vérifiée à l'autopsie) et son mari présentait un tabes en évolution ; dans la seconde, on était en présence de nombreuses syphilides tertiaires cutanées, les unes anciennes, les autres encore en pleine évolution, d'une ostéite gommeuse du tiers supérieur du radius gauche, d'une atrophie testiculaire bilatérale.

Après avoir rappelé les différentes théories émises au sujet du rein polykystique, nous avons rapporté nos constatations anatomiques et discuté le rôle des lésions imputables à la syphilis dans la pathogénie du rein polykystique. Nous pouvons ainsi résumer cette discussion :

Dans le rein polykystique, on constate une **inflammation péricanaliculaire, dissociante, non sclérosante.** En effet, le tissu conjonctif garde son caractère jeune, sans tendance à l'organisation fibreuse. C'est un des caractères particuliers de la prolifération conjonctive, dans les reins dont la vascularisation est lésée. Dans les expériences déjà anciennes de Maximow la ligature temporaire de l'artère rénale avait déterminé une modification profonde du tissu conjonctif allant jusqu'à la formation de l'os. Dans les cas que nous avons étudiés, ainsi que dans ceux de Parisot et Lucien, la calcification des vaisseaux et du tissu scléreux était très nette, sans toutefois qu'on eût pu trouver de l'os.

Une simple dissociation des tubes par du tissu conjonctif, riche en éléments cellulaires, n'est pas, à elle seule, une cause suffisante pour déterminer une évolution kystique des tubes. La preuve en est que, chez certains vertébrés inférieurs, entre autres les téléostéens, les tubes sont normalement inclus dans un tissu lymphoïde environnant (Policard et Mavas), sans qu'on trouve des dilatations kystiques. Mais l'altération des vaisseaux entraîne, en plus, des lésions épithéliales profondes ainsi que celle de la basale des tubes. Les phénomènes sécrétoires sont considérablement compromis, et les cellules du revêtement des kystes semblent s'acheminer vers un type neutre.

Ainsi la syphilis, en déterminant, dans un rein, des altérations vasculaires profondes, peut amener, par la suite, des lésions extrêmement accentuées des tubes urinifères, portant à la fois sur leur épithélium et sur la basale. L'association d'une inflammation péritubulaire non sclerosante assure un terrain particulièrement favorable à la distension kystique de ces tubes lésés.

2. — **MALADIES DU CŒUR ET DU SANG** (III, 29, 30, 53, 54, VI).

## LES ENDOCARDITES TERMINALES CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES

Avec notre Maître, M. Bonnamour, nous avons réuni, dans la thèse de notre élève Huguier, 12 cas d'endocardite terminale chez les tuber-

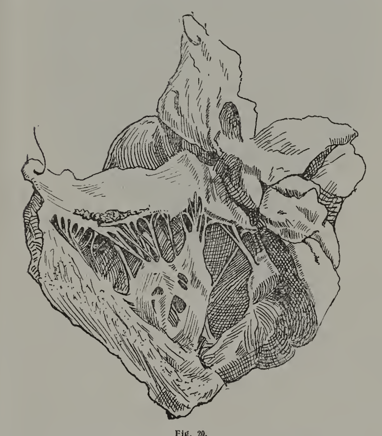


**Fig. 20.**
Petites végétations fibreuses sur la face ventriculaire de la grande valve mitrale.

culeux. Nous avons rappelé, à propos de ces observations, les constatations de Tripier, de Braillon et de Rathery, relatives à la tuberculose de l'endocarde. Nous avons plus longuement insisté sur la tuberculose

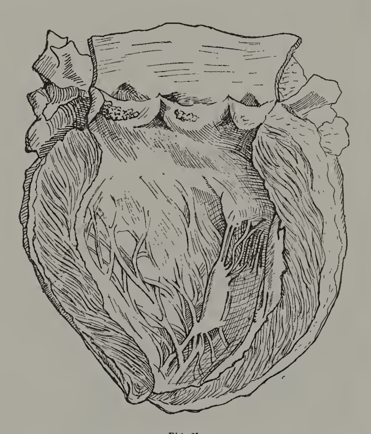


**Fig. 21.**
Petites végétations fibreuses sur les valvules sigmoïdes de l'aorte.

expérimentale du cœur et de l'aorte étudiée par Léon Bernard et Salomon. Nous avons divisé les endocardites des tuberculeux en trois groupes :

1) Lésions inflammatoires de type exsudatif avec présence de gros macrophages remplis de B. K. Ces lésions, très rares, ont une évolution suraiguë.

2) Lésions folliculaires, giganti-cellulaires avec présence de B. K. — Elles sont exceptionnelles.

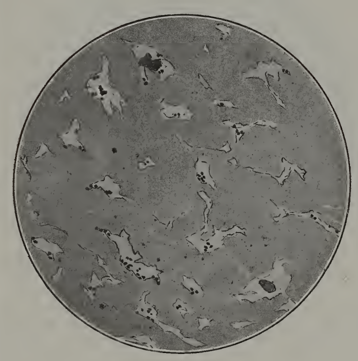


Fig. 22.

3) Petites végétations sessiles, constituées par un tissu de bourgeonnement en voie d'organisation fibreuse et contenant des germes banaux (Fig. 20-23).

Ces dernières lésions sont celles de l'endocardite infectieuse terminale des tuberculeux. Elles sont dues, comme l'a montré le Professeur P. Teissier, à une infection secondaire dont le point de départ peut siéger dans les foyers nécrobiotiques ouverts (cavernes pulmonaires, ulcérations intestinales).

Au point de vue clinique, ces endocardites sont parfaitement silencieuses : les malades évoluent et meurent comme des tuberculeux et non comme des cardiaques.



Fig. 23.

Colonies microbiennes dans les mailles de fibrine en voie d'organisation, à la surface des végétations endocardiques.

## ANEMIE ANKYLOSTOMIASIQUE

Le sang dans l'ankylostomose a fait l'objet de nombreuses études. Les résultats sont cependant loin d'être concordants. Le mode même d'action du parasite sur le sang est très discuté. Nombre d'auteurs (Alessandrini, Siccardi, Calmette et Breton, Parisot et Fairise, Darré, etc...) admettent l'action toxique d'une hémolysine sécrétée par la glande céphalique de l'animal ; d'autres (Briançon, Laboulbène, Rist, etc...) incriminent l'hémorragie continue provoquée par les piqûres du ver.

Notre étude porte sur 31 sujets. Ce qui frappe d'emblée, chez tous, c'est la diminution du taux de l'hémoglobine. C'est le premier signe d'alarme. Jamais la maladie ne commence par la déglobulisation. On doit

distinguer deux phases de l'anémie ankylostomiasique : **première phase,** anémie hémoglobinique pure ; **deuxième phase,** anémie hémoglobinique avec déglobulinisation. Mais la valeur globulaire n'atteint jamais l'unité pendant cette seconde phase, parce que la diminution de l'hémoglobine est toujours plus accusée que la déglobulisation.

Dans les cas que nous avons examinés, la valeur globulaire a varié entre 0,50 et 0,75.

La **poïkilocytose** est fréquemment observée. On la constate aussi bien sur les frottis colorés que dans la chambre-compteur, lorsqu'on procède à la numération globulaire en milieu isotonique. La colorabilité des globules rouges est bien conservée; quoique, dans les cas d'anémie intense, on puisse constater des hématies polychromatophiles. A ce moment on trouve aussi des normoblastes. Les uns et les autres sont cependant rares. Les normoblastes ne dépassent pas 1 %. Nous n'avons jamais trouvé de mégaloblastes, ni de corps résiduels de Jolly. Le nombre d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses, recherchées avec la technique de Sabrazès, ne dépasse pas la normale.

Nous avons plus particulièrement recherché la résistance globulaire chez nos malades. Elle s'est montrée normale, même dans les cas où l'hémoglobine était tombée à 20 % et le nombre de globules rouges à deux millions par millimètre cube.

Dans la série blanche, hormis l'éosinophilie bien connue, nous avons pu constater une leucocytose générale d'un degré moyen (variations entre 10.000 et 16.500 globules blancs par millimètre cube). La **polynucléose** est nettement marquée (le nombre de polynucléaires atteint 75 %). Il faut aussi noter une augmentation de formes de transition dont le nombre s'élève à 10-15 %, exceptionnellement on peut en trouver jusqu'à 20 %. Les mononucléaires, par contre, sont fortement diminués. Leur nombre peut tomber jusqu'à 10 %.

Lorsque l'on veut résumer les caractères de l'anémie ankylostomiasique, il faut la qualifier de **chloro-anémie symptomatique.**

En effet, le taux de l'hémoglobine varie chez nos malades de 10 à 60 % ; dans la chlorose et les chloro-anémies symptomatiques, les variations sont de 15 à 65 % (Strauss et Robinstein) et de 16 à 49 % (Sabrazès et Léger).

Pour la valeur globulaire, notre statistique donne 0,75 à 0,50 %, celles des auteurs précités donnent respectivement 0,63 à 0,40 % et 0,86 à 0,37 %. Enfin, Sabrazès et Léger ont trouvé dans les chloro-anémies

une légère leucocytose (jusqu'à 18.200) ; dans notre statistique, elle atteint 16.500. La réaction plastique est donc modérée, elle se borne à l'apparition de normoblastes peu nombreux, et à une légère leucocytose

Le taux normal de la résistance globulaire est contraire à l'hypothèse d'une anémie globulaire d'origine toxémique.

Nous n'avons jamais observé de syndrome hémolytique chez aucun de nos malades : pas de poussée d'ictère accompagné de splénomégalie et de déglobulisation. Jamais, non plus, nous n'avons trouvé d'hémolyse initiale au-dessus de 0,46. Nous n'avons pu, en conséquence, retenir aucun élément d'ictère hémolytique, ni d'anémie globulaire en général.

La recherche des hémolysines libres dans le sérum de nos malades s'est montrée négative.

Au point de vue de sa **pathogénie,** l'anémie ankylostomiasique nous paraît due à la soustraction continue de sang à l'organisme par le ver, beaucoup plus qu'à l'action problématique des toxines vermineuses.

## 3. — MALADIES DU TUBE DIGESTIF (21, 22, 24, 52, 53, 54, V).

Nos travaux ont eu plus spécialement pour objet le **parasitisme intestinal** et particulièrement l'ankylostomose.

Depuis 1927, nous nous sommes chargés, avec M. le Professeur agrégé Garin, d'une étude sur l'ankylostomose dans les mines du bassin houiller de Saint-Etienne.

Cette étude avait pour but :

1° LE DÉPISTAGE DE TOUS LES PORTEURS DE VERS SANS EXCEPTION ;

2° LE TRAITEMENT DES MALADES ET LA DÉPARASITISATION DES PORTEURS ;

3° UNE DISCRIMINATION SCIENTIFIQUE ENTRE LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES DES OUVRIERS PARASITÉS ET, PAR CONSÉQUENT, UNE DÉFINITION PRÉCISE DE L'ANKYLOSTOMOSE MALADIE.

4° L'ÉTABLISSEMENT D'UN PLAN PRATIQUE ET IMMÉDIATEMENT APPLICABLE DE PROPHYLAXIE DE L'ANKYLOSTOMOSE DANS LES MINES.

Pour pouvoir examiner un nombre élevé de mineurs en un temps relativement court, nous avons dû employer une **technique de coprologie clinique** à grand rendement.

Nous avons apporté, dans ce but, une modification personnelle à la méthode de Telemann.

Notre réactif a l'avantage sur celui de Telemann d'être inexplosible et de ne pas déformer les œufs de parasites. Le coefficient d'enrichissement est considérablement plus élevé (92 dans la méthode de Telemann; 200 dans la nôtre). Cette technique est très rapide : la confection et l'examen d'une préparation ne demandent que **cinq minutes.**

Grâce à cette méthode, nous avons pu examiner jusqu'à présent plus de **cinq mille mineurs.** Nous avons trouvé parmi eux **1236 ouvriers** parasités. Parmi ceux-ci, l'immense majorité, **1032,** soit 83 %, sont des **porteurs sains,** ne présentant aucun trouble morbide, ni aucun symptôme objectif. A côté de ces porteurs sains, nous avons trouvé **31 malades** et **173 amoindris,** soit 204 ouvriers plus ou moins atteints dans leur santé.

Nos 204 observations montrent qu'il existe un rapport évident entre le degré d'infestation et les troubles morbides présentés.

En employant notre méthode d'enrichissement, nous avons constaté que les malades présentent au moins 200 œufs par préparation de $22^{mm} \times 22^{mm}$.

Les **grands malades** se présentent comme de grands anémiques, mais on peut aussi trouver chez eux des troubles digestifs divers. L'asthénie est quelquefois très accusée.

Les **amoindris** ne présentent qu'une anémie ankylostomiasique, plus ou moins avancée, sans autres troubles associés.

**Les prescriptions légales** relatives à l'ankylostomose des mineurs (loi de finances du 13 juillet 1911 et le décret du 17 juin 1913) ne définissent pas la maladie professionnelle qu'elles visent. Dans le rapport que nous avons présenté avec M. Garin, au dernier congrès des Maladies professionnelles, nous avons insisté sur les inconvénients de cette imprécision et proposé de substituer au terme de « l'ankylostomiase » celui de « l'anémie ankylostomiasique ».

**Nous avons essayé plusieurs anthelmintiques** préconisés par les auteurs contre l'ankylostome ($CCl^4$, préparations filiciques, huile essentielle de chenopodium). Ces préparations nous ont donné des résultats

médiocres. Par contre, le **thymol** à la dose de 3 gr. par jour, pendant 3 jours consécutifs, nous a donné de très bons résultats.

Sous l'influence du premier traitement thymolé, les porteurs sont débarrassés de 90 % environ de leurs parasites. Nous avons pratiqué

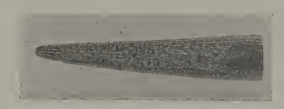


Fig. 24.
Larve d'ankylostome mûre.
Extrémité buccale.

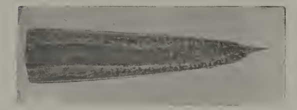


Fig. 25.
Même larve, extrémité caudale.

systématiquement la **numération des vers expulsés**, après tamisage des matières. Depuis le début de notre étude, nous avons récolté plus de **dix mille** ankylostomes.

Les grands anémiques ont généralement besoin de deux ou trois cures vermifuges. La guérison peut être hâtée par une médication martiale consécutive à la cure.

Au point de vue **prophylactique**, la chasse aux porteurs est la mesure principale d'hygiène. Mais l'infestation des mines se fait surtout par des porteurs d'un nombre élevé de parasites et ceci en raison même des conditions de travail dans les mines, que nous avons étudiées

sur place. La durée des chantiers d'extraction ne dépasse guère huit jours ; l'équipe d'ouvriers piqueurs se déplace ensuite ; or, les larves ne feront pas le même voyage. Dans de nombreux prélèvements que nous avons effectués dans les mines, nous avons trouvé des larves deux fois seulement. Il s'agissait de larves mûres. (Fig. 24, 25).

## B. **Maladies des voies respiratoires.**

Nous envisagerons dans ce chapitre :

1) la tuberculose pulmonaire ;
2) les pneumokonioses ;
3) le cancer pleuro-pulmonaire ;
4) la syphilis pulmonaire.

### 1. — TUBERCULOSE PULMONAIRE

(2, 6, 9, 31, 34, 36, 37, 38, 48, 51, 56, VII).

Les problèmes anatomo-cliniques posés par la tuberculose ont plus particulièrement retenu notre activité. Les recherches que nous avons pu entreprendre dans ce domaine ne sont cependant encore qu'à leur début.

Les principaux chapitres de phtisiologie, qu'il nous a été donné d'aborder jusqu'à présent, concernent les méthodes de microscopie clinique destinées à renseigner sur le pronostic de la tuberculose pulmonaire en évolution ; l'étude des facteurs locaux dans l'évolution anatomo-clinique de la tuberculose pulmonaire ; enfin le mode d'action de la collapsothérapie.

## I. — Signification clinique des fibres élastiques dans l'expectoration des tuberculeux.

Avec M. Bonnamour, nous avons étudié la signification clinique de la présence des fibres élastiques dans les crachats des tuberculeux.

Une technique personnelle ayant pour but la conservation de la forme alvéolaire de ces fibres a été employée pour cette étude.

15 malades suivis pendant plusieurs mois ont donné lieu à plus de 300 examens.

Nos conclusions ont été les suivantes :

La présence des fibres élastiques dans l'expectoration a une place importante dans l'ensemble des signes d'évolution d'une tuberculose pulmonaire. Elle correspond généralement à des formes sévères. En cas d'unilatéralité des lésions, c'est une indication importante du pneumothorax thérapeutique.

Au cours de ce dernier, la disparition des fibres élastiques précède, dans les cas favorables, celle des bacilles de Koch. Dans les cas défavorables, les fibres élastiques persistent dans les crachats, malgré le pneumothorax.

## II. — Rôle des facteurs locaux dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

Dans l'étude du « terrain » de la tuberculose pulmonaire, il est important d'envisager à côté des facteurs généraux (allergie, facteurs endocriniens, facteurs humoraux, groupes sanguins, glycémie, réserve alcaline, etc.), les facteurs locaux, auxquels on a jusqu'à présent porté un intérêt moindre.

La tuberculose réalise au niveau du poumon des lésions qui se présentent morphologiquement sous un double aspect. Tantôt on se trouve en présence de lésions folliculaires, tantôt, au contraire, les lésions ont l'aspect d'un processus inflammatoire exsudatif, en apparence

banal. Cette différence anatomique a fait l'objet d'innombrables travaux. Les images histologiques de la tuberculose pulmonaire ont été dans ce temps dernier étudiées avec une minutie toute particulière dans les beaux travaux de Letulle et Bezançon et de leurs élèves.

Il convient de rappeler cependant que la précession de la lésion pneumonique a été depuis longtemps entrevue par Tripier. M. le Professeur Savy lui a apporté une élégante corroboration clinique dans ses études sur les pneumonies tuberculeuses curables. M. le Professeur Léon Bernard dans ses recherches anatomiques, et notamment dans la thèse du Pr Gougerot, avait apporté à cette doctrine le poids de son autorité.

Dans une longue série de travaux faits avec ses élèves Rolland, Ameuille, Jacob, Hautefeuille, etc., notre Maître, M. Rist, s'est élevé contre la théorie dont Letulle et Bezançon en France, Aschoff et son Ecole en Allemagne, furent les défenseurs autorisés. Au centenaire de la Société Anatomique, il a posé d'une façon catégorique la **question de la transformation directe de la lésion pneumonique en lésion folliculaire.**

C'est pour répondre au désir qu'il nous avait exprimé pendant le Congrès de la tuberculose de 1927, tenu à Lyon, que nous avons cherché à vérifier les idées de Hübschmann et Arnold et à voir si une lésion tuberculeuse exsudative se muait au cours de son évolution en nodule folliculaire et quel était le mécanisme histo-physiologique qui pouvait présider à cette transformation.

*
* *

Il nous a paru indispensable au cours de cette étude de bien préciser les rapports qui pouvaient exister entre les différents aspects morphologiques de la tuberculose et les caractères cliniques de son évolution.

Dès nos premières études des poumons tuberculeux soumis à l'action du pneumothorax, nous avons été frappé par l'importance des transformations provoquées par le collapsus au niveau de la substance fondamentale conjonctive.

Nous avons donc cherché à étudier son comportement au cours de l'évolution de la tuberculose pulmonaire en général et à le comparer avec le comportement de cette substance dans les autres organes. Cette direction de recherches nous a paru d'autant plus légitime que les tra-

vaux de Nageotte ont lumineusement mis en évidence l'importance primordiale de la substance interstitielle dans la marche de tous les phénomènes de cicatrisation.

Lorsqu'on étudie la substance fondamentale à l'aide des techniques appropriées, on peut constater que les bacilles de Koch apportés par la voie aérienne déterminent, comme tout autre agent microbien, des lésions pneumoniques exsudatives — exsudat fibrineux intra-alvéolaire — voire même, grâce à un œdème interstitiel considérable, un exsudat fibrineux diffus. Cette fibrine originelle peut subir soit la nécrose caséeuse, soit le « métamorphisme collagène », soit enfin, c'est le cas le plus fréquent, celui-ci à la périphérie et celle-là au centre, d'où un enkystement du nodule primitif. Mais le faible rempart collagène cède le plus souvent devant l'invasion tuberculeuse et on voit apparaître, à son niveau, des follicules giganti-cellulaires typiques.

Lorsque, par contre, les bacilles sont apportés par la voie sanguine, ils sont d'emblée introduits dans un milieu collagène : les parois des vaisseaux en contiennent toujours peu ou prou. La réaction accuse, dès le début, un type folliculaire. Enfin la différence de la structure morphologique des lésions tuberculeuses, chez le même sujet, suivant les organes s'explique très bien par leur texture histologique. Les ganglions, la rate, le foie présentent des lésions giganti-cellulaires confluentes, leur charpente conjonctive étant constituée par des fibres grillagées résistantes ; en plus, la formation des cellules géantes est favorisée par la présence de nombreux histiocytes locaux (macrophages de la rate et du sinus trabéculaire des ganglions ; cellules de Küpfer dans le foie). Le rein, par contre, ayant une trame conjonctive extrêmement réduite, présente une réaction du type exsudatif. Le fait est même encore plus général, car Maximow a montré que dans les cultures des macrophages tuberculisés les cellules géantes apparaissent d'abord dans le milieu solide ; elles peuvent se transporter ultérieurement dans le liquide baignant la culture. D'ailleurs, « on rencontre souvent les cellules géantes multinucléées dans les cultures ordinaires de tissu lymphoïde non inoculées, mais, dans ce cas, elles prennent naissance ou bien à la surface de la boîte qui contient les cultures, ou bien au contact des corps étrangers, tels que les fibres de coton ou autres. » (Maximow. Tuberculose des tissus, etc. **Ann. d'Anat. path.**, 1926, p. 23). A la page 27 du même mémoire, on lit : « Il n'y a aucune différence fondamentale dans la genèse des cellules géantes tuberculeuses et des cellules

géantes à corps étrangers. Celles-là doivent être considérées comme un type spécial de celles-ci, acquérant leur structure particulière par l'influence d'une substance chimique diffusible d'origine bacillaire. Elles peuvent donc se former sans contact direct avec les bacilles et n'ont pas besoin d'en contenir. **Cela apparaît surtout au niveau du tissu conjonctif lâche.** » Cette constatation explique bien la rareté des bacilles de Koch dans les follicules péricaséeux, lors même que la matière caséeuse en est abondamment pourvue.

L'étude de la substance fondamentale conjonctive permet donc d'affirmer l'unité de la tuberculose pulmonaire au point de vue anatomopathologique et d'expliquer le double aspect des lésions quant à leur structure cellulaire. Mais il nous semble que la portée des faits exposés dépasse la question de la filiation morphologique entre les différentes édifications tuberculeuses dans le poumon. Car **la connaissance exacte des phénomènes d'organisation de la substance fondamentale peut aussi rendre compte des caractères évolutifs des lésions observées.**

*
* *

La fibrine de l'exsudat initial peut en effet subir l'une des trois transformations : la caséification, le « métamorphisme collagène », l'homogénéisation hyaline. Cette dernière possibilité constatée depuis longtemps par Weigert (fibrine canalisée de Weigert) a été récemment vérifiée par Nageotte.

Toute l'évolution du foyer tuberculeux initial dépend du sort réservé à la fibrine qui en constitue le moule. Lorsqu'il se caséifie, il est secondairement envahi par les leucocytes et liquéfié par leurs ferments protéolytiques. Anatomiquement, c'est la fonte suppurative du foyer caséeux. Cliniquement, c'est l'apparition d'une spélonque. Au point de vue dynamique, ce processus est à la base des formes cavitaires, rapidement extensives, de la phtisie.

Lorsque, par contre, c'est le métamorphisme collagène qui l'emporte, on se trouve en présence de toute la gamme des formes à tendance fibreuse, soit de toutes les variétés cliniques de la tuberculose fibro-caséeuse évolutive, car, il faut bien le répéter, **l'enkystement fibreux ralentit l'évolution de la tuberculose, mais ne la supprime pas.**

La tuberculose folliculaire, « productive » des Allemands, est relativement plus bénigne que la modalité « exsudative », mais elle est pro-

gressive quand même. **Seule, l'homogénéisation de la charpente conjonctive témoigne de l'extinction du processus tuberculeux.**

D'ailleurs ces blocs homogènes sont généralement dépourvus de tout élément cellulaire vivant. Il est très vraisemblable que la gélification de la substance fondamentale transforme le filtre habituellement poreux du tissu conjonctif en une sorte de filtre colmaté où les échanges des liquides nourriciers par capillarité sont suspendus et où, partant, toute vie devient impossible, aussi bien celle des cellules que celle des bacilles de Koch. La substance fondamentale conjonctive devient, de ce fait, le facteur essentiel du terrain de la tuberculose pulmonaire. La thérapeutique devra certainement en tenir compte dans l'avenir.

Nous avons essayé d'appliquer ces données à l'étude de l'action pharmaco-dynamique de la sanocrysine.

Lorsqu'on cherche à comparer entre elles les différentes substances conjonctives homogènes : cartilagéine, amyloïde, hyaline, etc., on est frappé, au point de vue chimique, par leur teneur élcvée en soufre. On sait actuellement que ces substances dérivent de la fibrine qui, elle, au contraire, n'en contient que peu. En serrant de près les faits que nous venons d'exposer, on peut se demander si l'action, parfois remarquable, de la sanocrysine serait due à son composé aurique ou à l'état particulier de sa molécule sulfureuse ; si, enfin, l'or ne serait qu'un vecteur du soufre. Le problème est, certes, plein d'inconnues. Nous nous proposons d'en examiner les détails dans une série d'expériences, actuellement en cours.

## III. — Mode d'action du pneumothorax artificiel.

Depuis 1925, nous avons pu réunir, avec nos Maîtres, MM. Bonnamour et Roubier, 25 observations, suivies d'autopsie, de tuberculeux pulmonaires traités par le pneumothorax.

Pour comprendre l'action dynamique du pneumothorax, nous avons chercher à étudier de plus près la structure des poumons collabés et à analyser aussi complètement que possible les différents facteurs de cette action.

Mais le but principal de notre étude était d'en dégager les conséquences cliniques en montrant les liens qui unissent l'évolution anatomique des lésions et l'allure clinique de la maladie au cours de la collapsothérapie.

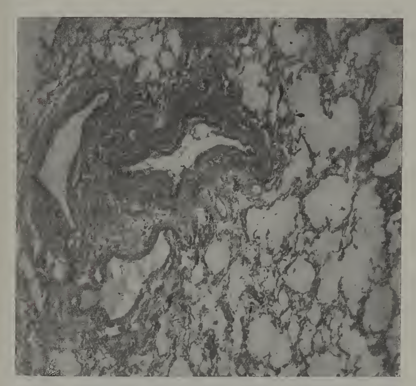


Fig. 26. ... Pneumothorax datant de seize mois. Lésions ulcéro-caséeuses du lobe inférieur gauche ; lobe supérieur parfaitement indemne.

La figure représente une coupe du lobe supérieur. On voit deux bronchioles et une veine d'apparence normale. — Les alvéoles ne présentent aucune altération : ni sclérose, ni atélectasie.

Nous avons successivement étudié :

1) **L'action du pneumothorax sur le parenchyme sain du poumon comprimé ;**

2) **L'action du pneumothorax sur les lésions tuberculeuses nodulaires ;**

3) **L'action du pneumothorax sur les cavernes ;**

4) **Les phénomènes de régénération du parenchyme pulmonaire dans les foyers scléro-atrophiques, reliquat d'une tuberculose éteinte.**



Fig. 27. — Pneumothorax datant de douze mois. Endartérite proliférante.

Les parties saines du poumon ne sont pas influencées par le pneumothorax (Fig. 26).

Il était important d'établir ce fait au moment où le pneumothorax bilatéral est devenu une réalité bienfaisante et de prouver ainsi que cette thérapeutique peut respecter indéfiniment le parenchyme sain du poumon collabé sans le vouer à une sclérose ultérieure importante ni à une atélectasie plus ou moins accentuée.

**Au niveau des lésions tuberculeuses** trois ordres de constatations

sont à retenir : 1° les modifications vasculaires ; 2° l'état régressif des conduits aérophores ; 3° l'état du tissu conjonctif.

1°) **Les vaisseaux** sont le siège d'altérations importantes et considérables. — La plupart d'entre eux sont atteints d'une endartérite proliférante des plus nettes (Fig. 27). La tunique musculaire, par contre, est considérablement diminuée ; quelquefois, elle est réduite à un mince



**Fig. 28.** — Pneumothorax datant de douze mois.
Panvascularite intense. Remarquer à gauche et en bas l'épaississement de la paroi des capillaires.

anneau de cellules musculaires lisses presque isolées. L'adventice, épaissie, est constituée par d'énormes faisceaux collagènes, extrêmement denses. Cet enduit scléreux est criblé en maints endroits par des capillaires néoformés (**vasa vasorum**), mais, chose curieuse, ces vaisseaux de nouvelle formation se sclérosent à leur tour, de sorte que les capillaires sont sertis par d'épais anneaux de collagène (Fig. 28 et 29). En

outre, de véritables manchons périvasculaires de petites cellules rondes complètent ce tableau de **panvascularite intense.**

2°) Au niveau des ramifications de **l'arbre bronchique**, une autre constatation se fait jour. — Ici, la lésion prédominante est **l'atrophie.**

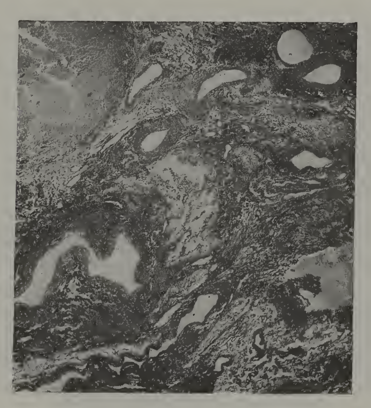


Fig 29. — Pneumothorax datant de douze mois.
Sclérose élastigène périvasculaire extrêmement intense.

Les **bronchioles** plissées, ratatinées, sont remplies de lambeaux d'épithélium, tantôt cylindrique et gardant encore par place son plateau strié, tantôt cubique (Fig. 30). Cependant, ce n'est pas là une desquamation, si fréquente au cours des bronchites, soit banales, soit tuberculeuses : **ces bronchioles ne présentent aucune trace d'inflammation.** — Lorsqu'on en examine attentivement le tissu environnant, on voit des fusées de cellules bronchiques s'égarer entre les faisceaux conjonctifs ; çà et là, on rencontre de petits lambeaux détachés de cellules cubiques ;

ailleurs, celles-ci entourent de petites cavités, tantôt ovalaires, tantôt serpigineuses. Enfin, on trouve des cordons épithéliaux pleins, semés en plein tissu scléreux ; ici, **l'aspect est celui d'une tumeur squirrheuse à petites cellules** (Fig. 31).

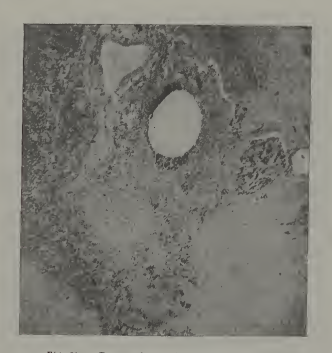


**Fig. 3).** — Pneumothorax datant de douze mois.
Atrophie bronchique.
A droite, une petite bronchiole oblitérée par l'épithélium cubo-cylindrique en voie de prolifération. — Au centre, une bronchiole encore perméable.
Les petites cellules épithéliales s'essaiment autour d'un follicule giganti-cellulaire, dans un tissu scléro-atrophique.

Lorsqu'on a la bonne fortune de tomber sur une coupe longitudinale, l'aspect est des plus curieux : on trouve encore, bordant la lumière, des cellules cylindriques d'apparence normale ; la seconde assise est formée par des cellules spiculées, fusiformes, rappelant les cellules myo-épithéliales des canaux excréteurs salivaires ou mammaires ; ces cellules s'essaiment aussi à distance, dans le tissu conjonctif ambiant. (Fig. 32 et 33).

3°) Ce **tissu conjonctif**, lui-même, se comporte d'une façon très spéciale. Les faisceaux collagènes s'orientent d'une façon quasi-schématique autour des vaisseaux, de sorte qu'on peut parler d'une véritable **sclérose systématisée.** — Ce n'est pas la sclérose insulaire si commune dans les tuberculoses pulmonaires spontanément évolutives ; c'est

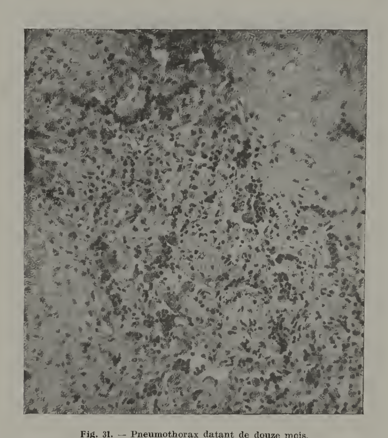


Fig. 31. — Pneumothorax datant de douze mois.
Inclusions épithéliales en puissance essaimées dans un tissu scléro-atrophique.
L'ensemble de la figure simule une tumeur squirrheuse à petites cellules.

la sclérose systématisée, telle qu'on la rencontre fréquemment dans les lésions syphilitiques, par exemple.

D'ailleurs, l'ensemble de la coupe offre une ressemblance, à s'y méprendre, avec les **scléroses syphilitiques du poumon**, et ceci avec une constance schématique (Fig. 34, 35, 36).

Un autre fait important concernant le tissu conjonctif est à signaler: on ne trouve pas partout du collagène groupé en faisceaux. Çà et là, apparaissent de petites **masses amorphes, translucides, homogènes**, prenant une teinte jaune plus ou moins nuancée après le picro-ponceau.

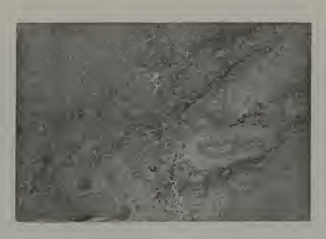


Fig. 32. — Pneumothorax datant de seize mois.
Atrophie bronchique. ... La bronche est coupée longitudinalement. La régression porte sur tous les éléments de la paroi. La lumière est presque entièrement remplie par la pullulation de l'épithélium bronchique.

Elles donnent quelquefois la réaction de l'amyloïde. Le fait le plus important est la **disparition complète de toute lésion tuberculeuse là où apparaît cette homogénéisation de la substance fondamentale conjonctive.**

Lorsqu'on veut saisir l'action thérapeutique de la collapsothérapie dans son ensemble, on constate facilement que ce sont les lésions vasculaires extrêmement étendues et constantes, inconnues dans les tuberculoses pulmonaires évolutives, qui commandent en réalité toute l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses collabées. En effet, lorsque la vascularisation reste normale, la tuberculose évolue suivant son mode habituel, tandis que, dans les lésions décrites plus haut, on assiste à une évolution **beaucoup plus torpide**, aboutissant à l'atrophie de tous les éléments constitutifs du parenchyme pulmonaire.

Au point de vue anatomique, la syphilis, cette grande pourvoyeuse de scléroses viscérales (Letulle), réalise au niveau du poumon des productions sensiblement analogues. Mais la syphilis est précisément une maladie **électivement vasculaire** : c'est par les vaisseaux nourriciers

avant tout qu'elle frappe. C'est donc très probablement l'analogie des troubles vasculaires initiaux qui imprime leurs caractères morphologiques communs aux lésions dues à des causes étiologiques différentes. Le tissu conjonctif ayant créé une nouvelle ambiance mécanique aux canaux aérophores, le parenchyme respiratoire **avoisinant les lésions**

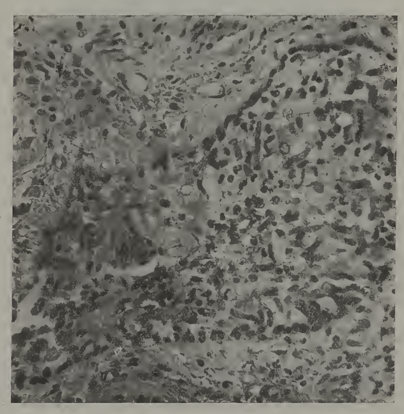


**Fig. 33.** — Détails de la figure précédente au fort grossissement.
Les cellules cylindriques remplissant la lumière prolifèrent d'une façon désordonnée comme dans une culture.
Remarquer une assise externe des cellules d'aspect supra-épithélial.

en subit le contre-coup : d'une part, le tube bronchique à tuniques multiples (cartilage, muscles, chorion, etc...) tend à s'atrophier ; d'autre part, les alvéoles immobilisées sont envahies par une poussée épithéliale et revêtues par l'épithélium en voie de régression (Fig. 36). Ailleurs enfin, cet épithélium s'essaime d'une façon désordonnée dans le

tissu conjonctif ambiant : Il en résulte que le tissu scléro-atrophique garde dans son sein des **inclusions épithéliales en puissance** (Fig. 31).

Dans l'ensemble, les lésions tuberculeuses d'un poumon comprimé deviennent localisées par le jeu combiné de trois facteurs : diminution de la circulation (sanguine et lymphatique), atrophie et suppression pro-

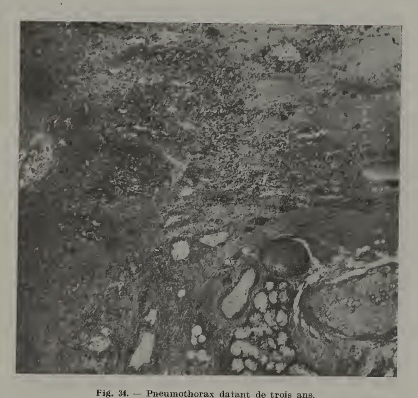


**Fig. 34.** — Pneumothorax datant de trois ans.
En bas, à droite, une bronche atteinte de pachybronchite. La partie gauche de la figure est occupée par un massif de petites cellules.
En haut, une série de petites néo-cavités alvéolaires d'aspect adénomateux.

gressive du draînage bronchique **immédiat** (sans participation de l'arbre aérophore des parties saines du poumon), **organisation régressive du tissu conjonctif matriciel.**

Cette dernière porte à la fois sur les **éléments cellulaires** et sur la **substance fondamentale conjonctive.** — Les éléments cellulaires accusent surtout une évolution fibroblastique. La substance fondamentale

est remarquable par sa tendance à **l'homogénéisation.** Nous désignons par ce terme **la disparition de l'état fibrillaire de la substance fondamentale conjonctive.**

En étudiant l'action du pneumothorax sur les cavernes, nous n'avons jamais constaté d'accolement de leurs parois.

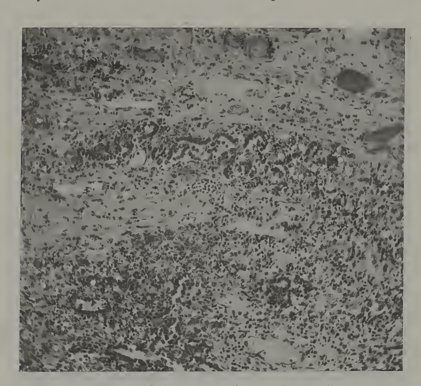


**Fig. 35.** — Détails de la figure précédente au fort grossissement. L'ensemble de la coupe rappelle les scléroses syphilitiques du poumon avec de nombreuses néo-cavités alvéolaires (type Tripier).

Lorsque une caverne guérit, elle se comble par un tissu scléro-atrophique en voie de prolifération, exactement comme c'est le cas pour ses bronches de drainage.

En somme, *les lésions tuberculeuses subissent, sous l'action du pneumothorax, des modifications importantes. La première porte sur le régime circulatoire des territoires malades comprimés : elle se traduit anatomiquement par une panvascularite étendue. Elle a pour corollaire*

*physiologique une ischémie considérable des régions tributaires de ces vaisseaux. Cette ischémie entraîne un changement profond dans la structure el la minéralisation du tissu conjonctif matriciel el, partant, dans les éléments anatomiques creux qu'il abrite (conduits bronchiques, cavités pathologiques). Ces élémenls sont envahis par un bourgeonnement du*



Fig. 36. — Pneumothorax datant de seize mois.
En haut, à gauche, un follicule giganti-cellulaire. Dans le reste de la figure, néoformations alvéolaires tapissées d'un épithélium cubique.
Aspect pseudo-adénomateux (type Tripier).

*tissu conjonclif scléro-alrophique. La caractéristique importante de ce tissu est sa tendance à l'homogénéisalion hyaline, qui le rend réfractaire à l'éclosion de nouveaux nodules tuberculeux.*

*On peut constaler, par l'élude radiologique des poumons tuberculeux suivis jusqu'à la guérison clinique, une régénéralion fonctionnelle avec*

*réapparition d'une image claire, d'un champ pulmonaire à peu près normal. Ces constatations semblent prouver que les processus de condensation et de raréfaction du parenchyme pulmonaire au cours de l'évolution de la tuberculose peuvent être réversibles.*

*Nous nous sommes demandé si le point de départ de ce processus de réversibilité ne résiderait pas dans les inclusions épithéliales en puissance qu'on trouve au milieu d'un stroma scléro-atrophique.*

## 2. — PNEUMOKONIOSES (26, 27, 32, 33, 35, 41, 42, 43, 44, 45).

Depuis deux ans, nous poursuivons avec M. le Professeur Policard, des recherches sur les pneumokonioses.

### I. Nature chimique du pigment anthracosique.

Désireux de vérifier les constatations de Jousset sur la nature du pigment noir rencontré dans le poumon, nous avons étudié ce pigment par la méthode microchimique de microincinération qui permet de faire la discrimination entre le charbon (pigment entièrement combustible) et le fer (pigment laissant un dépôt de cendres ocres).

Cette méthode nous avait montré que les deux variétés de pigments coexistaient en réalité. Mais les dépôts de charbon exogène ne sont pas constitués exclusivement par ce corps ; ils contiennent aussi des éléments minéraux divers : carbonates, silicates, feldspaths, etc., sous forme de particules extrêmement fines. Certaines de ces particules sont amorphes, d'autres cristallisées et anisotropes, agissant par conséquent sur la lumière polarisée. L'examen des coupes au microscope minéralogique permet de révéler d'une façon très nette la présence de ces particules minérales brillantes, satellites constants du charbon exogène. Le procédé est d'une extrême simplicité et d'une grande netteté. Les résultats se superposent exactement à ceux obtenus, sur des coupes identiques, par la technique de la microincinération (Fig. 37).

Nous avions constaté que la microincinération des dépôts intra-

pulmonaires de charbon montrait toujours au même endroit des dépôts abondants de cendres (Fig. 38, 39, 40). Or, ces cendres sont biréfrin-

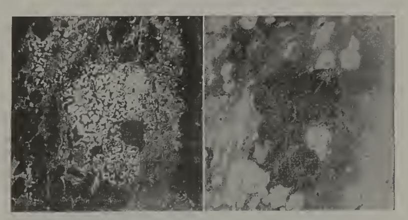


Fig. 37. — Anthracose pulmonaire.
A droite, une coupe du type habituel montrant des amas de pigment noir dans un parenchyme pulmonaire scléreux. — A gauche, une coupe identique, après incinération. On constate la coïncidence d'un dépôt de cendres abondantes avec les points anthracosiques. Pas de cendres ferrugineuses.

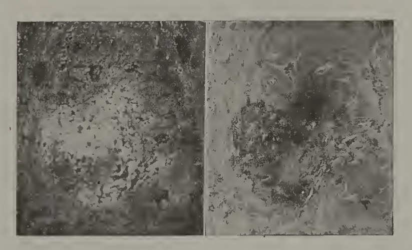


Fig. 38. — Anthracose pulmonaire.
A droite, un point scléreux anthracosique. — A gauche, coupe identique après micro-incinération : coïncidence exacte des dépôts noirs et des cendres blanches. Pas de cendres ferrugineuses.

gentes, beaucoup plus que les dépôts avant incinération. Ce fait semble devoir s'expliquer ainsi : les silicates naturels, normalement amorphes

et non biréfringents, prennent par chauffage un caractère cristallin et anisotrope. C'est un phénomène bien connu.

En détruisant du tissu pulmonaire anthracosique par des mélanges très alcalins d'hypochlorite de soude, on peut isoler le pigment noir pulmonaire. La partie ferrugineuse peut être dissoute par des acides

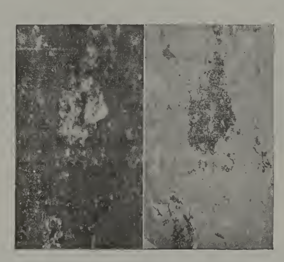


Fig. 39. — Anthracose pulmonaire.
Mêmes techniques que précédemment.
Coïncidence des dépôts anthracosiques et des cendres blanches. Pas de fer.

forts à chaud. Il reste alors un résidu, représentant surtout le charbon exogène, mais où le microscope minéralogique révèle une quantité souvent considérable de particules anisotropes, qui représentent les poussières minérales respirées en même temps que le charbon et fixées avec lui. Après incinération, ces poussières donnent des cendres très biréfringentes.

Des dépôts plus ou moins pigmentés d'origine sanguine peuvent renfermer des cristalloïdes biréfringents formés d'hématoïdine ou d'éthers de la cholestérine. Leur distinction avec les cristaux minéraux est très facilement faite par un chauffage, même peu élevé, qui détruit les cristaux d'origine organique pour ne laisser subsister que ceux d'origine minérale exogène.

L'immense majorité des dépôts anthracosiques du poumon ne sont pas constitués par une substance ferrugineuse. Ils ne donnent pas de

cendres de couleur ocre. L'action de l'acide perchlorique montre, d'autre part, qu'il ne s'agit pas non plus de mélanine. Ce pigment disparaît totalement par incinération ; il est constitué par du carbone.

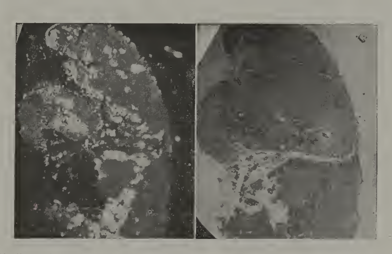


Fig. 40. — Ganglion trachéo-bronchique anthracosique d'un chat ayant vécu 5 ans au fond d'une mine de houille.
Mêmes techniques que précédemment.
Les dépôts de cendres correspondent exactement aux dépôts anthracosiques.

A côté de ce pigment, on trouve dans les reliquats de processus congestifs anciens des cendres ocres, incontestablement ferrugineuses. Mais dans un poumon anthracosique, on ne trouve qu'une partie très réduite du pigment de cette origine, il est tout à fait accessoire.

## II. Discussion sur la coexistence du pigment anthracosique à carbone avec les accumulations silico-calcaires.

Des poussières silico-calcaires se fixent en même temps que les micelles de goudron et de suie. Après incinération, l'enduit charbonneux des particules silico-calcaires disparaît, tandis que leur substance minérale reste intacte. Par ailleurs, les particules siliceuses et le charbon s'accumulent dans les régions fibreuses. Le charbon n'étant pas sclérogène, il n'est pas illogique d'admettre que l'anthracose n'est **physiologiquement** qu'une silicose pigmentée.

Ces recherches sont bien plus une contribution à la **physiologie** qu'à la pathologie des pneumokonioses, car nous avons surtout voulu montrer que l'anthracose, et la silicose, comportent à leur origine des phénomènes physiologiques très généraux et que leur étude **physiologique** a été peut-être un peu trop négligée au profit de la pathologie, encore fort obscure.

### III. Les mécanismes qui interviennent dans la fixation des poussières minérales par le poumon.

Nous avons cherché à préciser le lieu et le mode de fixation des poussières dans le tissu pulmonaire et les réactions consécutives déclanchées dans ce tissu.

Ont été envisagés successivement :

1° LE COMPORTEMENT DES POUSSIÈRES EN SUSPENSION DANS L'AIR RESPIRÉ ;

2° LE LIEU ET LE MODE DE FIXATION DES POUSSIÈRES SUR LA PAROI BRONCHIQUE ET ALVÉOLAIRE ;

3° LEUR MODE DE PÉNÉTRATION ET DE CHEMINEMENT DANS L'INTÉRIEUR DU TISSU PULMONAIRE.

1° La suspension des poussières est favorisée par trois facteurs :

a) Le mouvement de la colonne d'air ; b) la forme des poussières offrant une surface de brassage plus ou moins grande, et c) la charge électrique des poussières. **L'humectation** dont le rôle semble si important, n'agit en réalité que par suppression de la charge électrique des particules.

2° Du point de vue de la physiologie pathologique, on peut envisager trois types de surfaces dans les voies respiratoires : a) **les surfaces recouvertes de cils vibratiles et de mucus** ; b) **les surfaces sans cils vibratiles et sans mucus** ; c) **les surfaces alvéolaires.** Chacun de ces types de surface offre des conditions histophysiologiques variables pour le dépôt des poussières.

a) Le tapis de mucus joue un rôle protecteur certain : toute particule de poussière est immédiatement engluée et immobilisée à sa surface et ramenée au dehors dans les expectorations. Mais si le tapis de mucus et l'épithélium, qui le supporte et le meut, sont modifiés par les atteintes inflammatoires, les conditions fonctionnelles changent : les particules peuvent rester sur place et pénétrer dans l'épithélium sous-jacent, et, de là, dans le tissu conjonctif.

b) A partir du pédicule du lobule, les bronchioles sont revêtues par un épithélium cubique sans cils vibratiles et sans cellules caliciformes, donc sans mucus de surface. Le diamètre de ces bronchioles intralobulaires va de 0,5 à 1,5 mm. Leur surface est souvent plissée en raison de l'intervention de l'anneau musculaire sous-jacent (muscle de Reissessen).

Les bronchioles terminales, qui font suite aux précédentes, sont dépourvues de muscle en anneau et ont un épithélium non plissé, fait de cellules cubiques ou aplaties.

**Ces segments des voies bronchiques sont particulièrement sensibles.** Une grande partie des inoculations microbiennes du poumon se fait vraisemblablement à leur niveau.

Les poussières sont sûrement capables d'arriver jusqu'aux bronchioles intralobulaires. Dans les poumons, parfaitement normaux, de deux chats ayant vécu sept et cinq ans dans les galeries d'une houillère de la Loire, nous avons pu retrouver, à ce niveau, des particules noires de charbon, dans l'intérieur de la bronchiole et contre son épithélium.

La grande vulnérabilité de cette région est facile à expliquer. L'épithélium est relativement mince ; nulle couche de mucus ne le protège. Histologiquement, les cellules qui le constituent sont peu différenciées, sans cils vibratiles, sans revêtement cuticulaire de surface. Une particule irrégulière pourra les blesser facilement par ses pointes et ses saillies. Il s'en suivra une perte de substance consécutive à la dégénérescence des cellules ainsi traumatisées : les particules pénétreront alors dans le tissu conjonctif sous-jacent.

c) La paroi alvéolaire, très sensible au point de vue des réactions circulatoires, est assez résistante au point de vue mécanique. Elle est faite d'une substance tenace, élastique, assez homogène, ne renfermant aucune fente, aucun cheminement conjonctif. Elle semble moins vulnérable que le revêtement des bronchioles. Celui-ci est fait exclusive-

ment de cellules vivantes, tandis que le revêtement alvéolaire est constitué, pour une part importante, de substances conjonctives cimentantes non vivantes. Les cellules alvéolaires sont, d'autre part, moins fragiles que les cellules des bronchioles. Elles sont de nature mésenchymateuse, de consistance plus faible ; elles se dépriment plus facilement et fuient devant l'obstacle.

C'est une question difficile à résoudre de savoir si les poussières de l'air peuvent à l'état normal arriver jusqu'à l'alvéole. Si elles peuvent atteindre ce point extrême des voies pulmonaires, c'est en quantité très faible. Pratiquement, à l'état normal, l'air alvéolaire paraît être pur.

Dans les conditions pathologiques, il peut en être différemment. L'épuration par la surface bronchique se faisant mal, l'air arrive aux alvéoles non complètement dépouillé de ses poussières.

Mais les précisions expérimentales manquent à ce sujet.

3° Les particules qui ont pénétré dans le tissu pulmonaire sont exclusivement logées dans les parties du stroma du poumon qui sont formées de tissu conjonctif lâche ou fibreux, normal ou pathologique.

Nous avons envisagé les facteurs de cheminement des particules dans le poumon.

L'immense majorité des particules est phagocytée par les macrophages et entraînée par eux, mais cette explication n'est pas toujours valable car on trouve souvent dans le parenchyme pulmonaire des particules plus grosses que les macrophages.

Pour expliquer leur pénétration, il faut invoquer les mouvements d'expansion et de retrait respiratoires. Le tissu du poumon est soumis à de perpétuels tiraillements : ce n'est pas un terrain tranquille ; c'est un sol histologiquement agité.

Comme, d'autre part, les particules minérales ont toujours une surface très irrégulière, la direction de leur mouvement propulsif sera souvent commandée par la disposition de leurs aspérités : elles pourront avancer dans un sens, mais jamais revenir en arrière. C'est le mécanisme de la pointe de la flèche.

Le cheminement des particules minérales est du type traumatique. Ces particules, dures et irrégulières, vont blesser les tissus rencontrés ; d'où une source d'inflammation et de sclérose ; on se trouve dans le cas des injections de terre d'infusoires. On conçoit même très bien que, suivant la forme des particules, dépendant de la nature chimique

et de la dureté de la substance, les effets vulnérants soient variables, donc aussi l'importance de la sclérose post-inflammatoire qu'ils entraînent.

Mais le tissu de sclérose n'offre plus les mêmes facilités de cheminement ni aux macrophages chargés de poussières, ni aux particules isolées. Il constitue une sorte de barrière contre laquelle s'arrêtent les corps étrangers microscopiques qui se sont introduits dans les poumons.

Nous avons pu donner ainsi une explication physiologique de ce fait signalé depuis longtemps que toute cicatrice pulmonaire, si minime qu'elle soit, tout foyer de sclérose même atrophique, constitue un lieu de localisation pour l'anthracose et, comme nous avons pu le constater, pour le dépôt de particules siliceuses.

## IV. — Diagnostic clinique de la silicose pulmonaire.

Avec notre Maître, M. Rist, nous sommes intervenus au **Congrès international des Maladies professionnelles**, tenu à Lyon les 3-6 avril 1929, pour discuter la valeur des documents rapportés par MM. Mavrogordato, Irvine, Collis, Bœhme, Thiele et Sternberg.

Reprenant les arguments des rapporteurs, nous avons relevé des contradictions au sujet du diagnostic et de l'évolution de la silicose. En comparant les radiographies des rapporteurs avec celles prises dans le service de M. Rist, à l'hôpital Laënnec, nous avons montré que les images de la silicose dite simple sont comparables et quelquefois absolument superposables à celles de certaines granulies froides. Nous avons rappelé à ce propos les travaux français récents sur les granulies froides, sur la tramite et la périlobulite, notamment ceux de MM. Rist, Bezançon, Sergent et Léon Bernard, ainsi que ceux de Burnand et Sayé et de Jaquerod.

Montrant combien la tuberculose miliaire pouvait être protéiforme au point de vue clinique, nous avons mis en garde contre la création hâtive d'une nouvelle **maladie professionnelle** qui débuterait par une image miliaire et qui évoluerait ultérieurement vers un type quelconque de la tuberculose pulmonaire classique. Et nous nous sommes élevés contre une législation qui chargerait les magistrats de trancher des questions d'ordre médical où les médecins les plus qualifiés ne sont pas en-

core arrivés à un accord parfait, et où le diagnostic serait encore des plus hésitants.

En terminant, nous avons insisté sur le danger qu'il y aurait à inscrire la silicose sur la liste des maladies à réparer, et nous avons demandé que la question fût renvoyée devant le corps médical pour étude plus approfondie.

Cette proposition a été adoptée par le Congrès.

## CANCER PLEURO-PULMONAIRE (16, 17, 18, 23, I, IV).

Dans l'étude des cancers pleuro-pulmonaires, nous nous sommes surtout efforcés d'en préciser les différentes formes cliniques et de voir si l'on pouvait superposer l'allure clinique de ces tumeurs et leur structure anatomique.

### Cancer du poumon.

Nous avons noté la coexistence fréquente du cancer et de la syphilis pulmonaire et avons insisté sur la nécessité de rechercher les signes du cancer du poumon en présence de toute pneumopathie à allure chronique qui n'a pas fait ses preuves étiologiques. Nous tenons les formes douloureuses du cancer du poumon pour relativement rares (30 % des cas environ). L'épanchement pleural est encore plus rare (20 %) dans le cancer primitif du poumon ; il est au contraire très fréquent dans les cancers secondaires. La prédominance fixe d'un type de cellules dans l'expectoration peut quelquefois aider le diagnostic, mais le fait n'est pas constant. L'expectoration « gelée de groseille » nous a paru très rare. La dyspnée nous a semblé constante dans le cancer du poumon et de date relativement précoce. Elle est pour nous un signe important de cette affection. Enfin, nous considérons comme un bon signe clinique de probabilité d'un cancer du poumon **l'absence de parallélisme entre les signes fournis par la percussion, d'une part, et l'auscultation de l'autre.**

En tout cas, il n'existe pas de signes pathognomoniques du cancer

du poumon. Le diagnostic ne peut être posé qu'en raison de l'ensemble des symptômes et de l'évolution clinique de la maladie.

Nous avons divisé les formes cliniques du cancer primitif du poumon en quatre groupes, en nous basant sur l'aspect des clichés radiographiques :

1° La forme massive.
2° La forme cavitaire.
3° La forme pleurétique.
4° La forme à image radiologique progressivement extensive.

Enfin nous avons décrit une forme très particulière de **pachypleurite cancéreuse massive** qui n'entre pas dans le cadre du cancer primitif du poumon ou de la plèvre, mais dont l'individualité s'impose de par ses caractères anatomo-cliniques.

Au point de vue anatomo-clinique nous avons distingué :

Les **cancers bronchiques** qui comprennent :

a) Les épithéliomas à cellules cubo-cylindriques.
b) Les épithéliomas à cellules parakératosiques.
c) Les épithéliomas mucipares.

Les **cancers du revêtement alvéolaire.**

Ces cancers ne semblent pas de nature épithéliale. En plus des arguments cytologiques et histo-physiologiques invoqués pour émettre cette hypothèse, les faits anatomo-pathologiques et cliniques suivants militent en sa faveur :

1° Absence de stroma conjonctivo-vasculaire.

2° Généralisation précoce et lointaine de ces tumeurs par la voie **sanguine.**

3° Persistance dans les éléments néoplasiques de certains caractères connus pour les macrophages (plasticité de la forme, phagocytose, faculté de traverser les parois vasculaires).

On peut donc schématiquement distinguer deux groupes anatomo-cliniques de cancers du poumon:

## A. Les épithéliomas d'origine bronchique.

Ces tumeurs gardent leurs caractères morphologiques d'une façon constante: Le type initial (cubique, cylindrique, cellule malpighienne

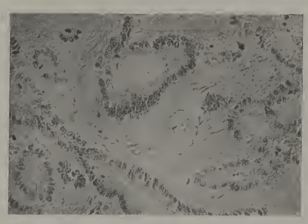


**Fig. 41.** — Epithélioma d'origine bronchique à cellules cylindriques. Les cellules conservent partout le même type. Le stroma est bien développé.

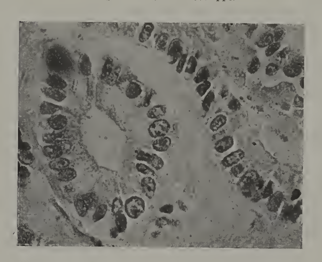


**Fig. 42.** — Détails de la figure précédente au fort grcssissement.

ou paramalpighienne, cellule à mucus) se reproduit dans les métastases (Fig. 41-44).

L'épanchement pleural peut se rencontrer dans les tumeurs de cette

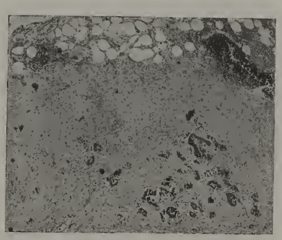


**Fig. 43.** — Epithélioma d'origine bronchique. Métastase pleurale. Lymphangite cancéreuse de la plèvre.

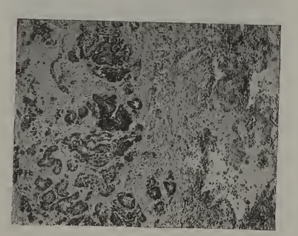


**Fig. 44.** — Epithélioma d'origine bronchique. Métastase pleurale.

classe. La propagation de ces tumeurs se fait par la voie lymphatique. (Fig. 43). Leur aire de distribution ne dépasse pas habituellement le carrefour pneumo-pleuro-hépatique. Leurs cellules ne contiennent au-

cune enclave capable d'évoquer l'idée d'une phagocytose active. Leur stroma est bien développé.

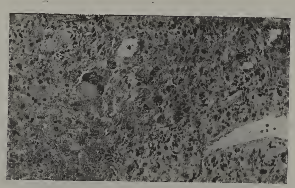


Fig. 45. — Cancer du revêtement alvéolaire. Polymorphisme des éléments néoplasiques.

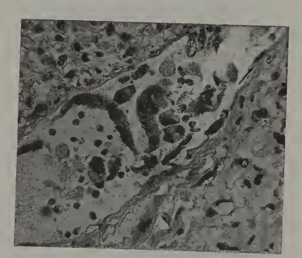


Fig. 46. — Cancer du revêtement alvéolaire. Eléments néoplasiques à l'intérieur d'un capillaire sanguin.

## B. Les cancers du revêtement alvéolaire.

Ces tumeurs sont caractérisées par le polymorphisme extrême de leurs éléments constitutifs (Fig. 45). Elles ne donnent pas d'épanchements pleuraux. Leur généralisation se fait par la voie sanguine (Fig.

46). Les métastases se rencontrent dans les organes les plus lointains. Les enclaves cellulaires sont très nombreuses. Le stroma est inexistant.

**La pachypleurite cancéreuse massive.**

Nous avons réuni, dans la thèse de notre élève Montègue, sept observations se rapportant à ce type du cancer pleural. Ces cancers peuvent être primitifs ou, plus rarement, secondaires, mais leur allure clinique est toujours la même.

Ils sont caractérisés par leur début insidieux, par leur évolution lente, variant de deux à cinq ans, et par l'absence presque complète de signes fonctionnels. Le diagnostic présente de réelles difficultés. On tiendra surtout compte de la discordance entre les signes physiques et les signes fonctionnels : signes pseudo-liquidiens avec absence de gêne respiratoire, de dyspnée et de cyanose.

A l'écran on notera l'absence de la ligne de niveau : la limite supérieure de la tumeur est floue et ne rappelle ni la courbe de Damoiseau, ni la ligne horizontale de l'image hydro-aérique. Les ponctions exploratrices restent négatives. Le cœur n'est pas dévié.

Anatomiquement, on trouve un envahissement total de la plèvre malade, la tumeur formant une carapace épaisse emprisonnant tout le poumon sous-jacent. On ne trouve pas de liquide, sauf dans quelques rares géodes kystiques, dans l'épaisseur de la tumeur.

Au microscope, on note : 1) l'absence de différenciation des cellules néoplasiques, 2) un développement considérable du stroma, 3) une pénétration tardive des bourgeons néoplasiques dans les vaisseaux du poumon sous-jacent.

## SYPHILIS PULMONAIRE (11, 13, 17, 47, IV).

Nous nous sommes surtout attaché à l'étude des formes rares de cette affection.

Nous avons pu étudier :

1) **La pachybronchite hémoptoïque syphilitique avec pyopneumothorax terminal.**

2) **L'alvéolite syphilitique massive, sans bronchectasie.**

3) **Les associations de la syphilis et du cancer du poumon.**

Cliniquement, en dehors de la syphilis scléro-gommeuse avec dilatations bronchiques, on peut rencontrer des syphilis pulmonaires à for-

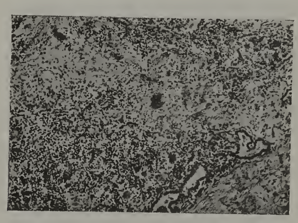


Fig. 47. — Association de la syphilis et du cancer du poumon. Lésions scléro-gommeuses.

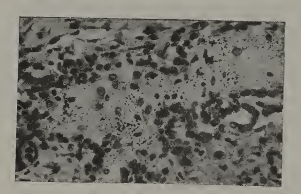


Fig. 48. — Syphilis pulmonaire. Néoformations alvéolaires pseudo-adénomateuses tapissées d'un épithélium cubique (type Tripier).

me hémoptoïque intermittente ; d'autre part, on peut trouver des alvéolites syphilitiques massives qui simulent cliniquement et même radio-

logiquement des dilatations des bronches (après injection de lipiodol).

Les premières de ces formes correspondent au point de vue anatomique à une pachybronchite étendue avec un chorion criblé de petits vaisseaux néoformés à paroi fragile, ce qui explique la fréquence des hémoptysies : ces vaisseaux saignent en nappe, et l'hyperplasie des



Fig. 49. — Sclérose myo-élastigène d'origine syphilitique. Remaniement complet du parenchyme pulmonaire.

glandes muqueuses des bronches, caractéristique de la pachybronchite, contribue par leur hypersécrétion à l'entretien d'une expectoration abondante sans que l'on puisse incriminer une dilatation bronchique.

Les secondes sont dues à une inertie particulière des dispositifs de soutien, en particulier des éléments élastiques des parois bronchiques fortement dissociées. Dans les associations de la syphilis et du cancer du poumon, on peut rencontrer à côté des lésions cancéreuses des lésions scléro-gommeuses typiques (Fig. 47 et 48).

Enfin les scléroses syphilitiques peuvent présenter un aspect myoélastigène particulier.

Nous avons étudié à ce propos les formations musculaires lisses

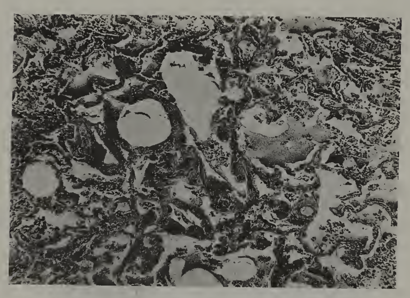


**Fig. 50.** — Néoformations musculaires dans les bourrelets septaux des canaux alvéolaires, dans une pneumopathie aiguë non spécifique.

aberrantes dans le poumon et montré la différence qui existe dans la distribution de ces éléments dans les pneumopathies aiguës et chroniques (Fig. 49 et 50).

# TABLE DES MATIÈRES

II. Travaux Cliniques.



Imprimerie de Trévoux. — 1930